

T.C.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI SERVİS ŐEFLİĐİ

118577

**SOLID KANSERLİ HASTALARDA KOAGÜLASYON
BOZUKLUKLARI DOĞAL ANTİKOAGÜLAN
DÜZEYLERİ ve AKTİVE PROTEİN C REZİSTANSI**

118577

UZMANLIK TEZİ

Dr. Şener AĞDAŞ

**TC. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

İSTANBUL-2002

İÇİNDEKİLER

I.GİRİŞ	1
II.GENEL BİLGİLER	2
A.NORMAL HEMOSTAZ	2
1. HEMOSTATİK MEKANİZMA	2
2.TROMBOTİK BOZUKLUKLAR	8
B. KANSERLİ HASTALARDA HİPERKOAGÜLABİLİTE FİZYOPATOLOJİSİ	14
C. MALİGNİTEDE KOAGÜLOPATİ İLE BİRLİKTE GÖRÜLEN KLİNİK SENDROMLAR	18
D. KANSER EPİDEMİYOLOJİSİ	20
E. KANSERLİ HASTALARDA MORTALİTE NEDENLERİ	21
III. GEREÇ VE YÖNTEM	22
IV. BULGULAR	25
V. TARTIŞMA	31
VI.SONUÇLAR	37
VII. ÖZET	38
VIII. YABANCI DİLDE ÖZET (İNGİLİZCE)	39
IX. KAYNAKLAR	40

ÖNSÖZ

“Solid kanserli hastalarda koagülasyon bozuklukları, dogal antikoagülan düzeyleri ve aktive protein C rezistansı” konulu uzmanlık tezi GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları Servisi'nin 02.01.2002 gün ve İç Hst. Srv.: 7200-17-02/193 sayılı emri ile verilmiş ve çalışılmaya başlanmıştır.

Tez konumla ilgili çalışmalarında yardımlarını esirgemeyip, bana bilgi ve deneyimlerini aktaran sayın hocalarım Prof. Dr. Mustafa YAYLACI, Doç. Dr. Ahmet ÖZTÜRK, Doç. Dr. E. Gökhan KANDEMİR, Yrd. Doç. Dr. Yaşar KÜÇÜKARDALI'ya teşekkürlerimi arz ederim.

Uzmanlık öğrenciliği eğitimim süresince yetişmemde büyük katkıları ve emekleri olan, her aşamada yakın ilgi ve desteklerini gördüğüm değerli hocalarım Prof. Dr. Mehmet DANACI, Prof. Dr. Yaşar TULBEK, Doç. Dr. Mustafa GULTEPE, Doç. Dr. Levent DEMİRTÜRK, Doç. Dr. Ahmet Kemal GÜRBÜZ, Doç. Dr. M. Emin ÖNDE, Doç. Dr. T. Rıfki EVRENKAYA, Yrd. Doç. Dr. Zeki ÇANKIR, Yrd. Doç. Dr. Selim NALBANT ve Yrd. Doç. Dr. Cihan TOP'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Eğitim rotasyonlarım sırasında ve birlikte çalıştığım süre içinde bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime olan değerli katkılarından dolayı Prof. Dr. Ergün DEMİRALP'e, Prof. Dr. Mehmet DİNÇTÜRK'e, Prof. Dr. Ahmet İLVAN'a ve Doç. Dr. B. Sıtkı CEBECİ'ye teşekkürlerimi arz ederim.

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde yardımlarını esirgemeyen GATA Çamlıca Hematoloji Laboratuvarında görevli Biyolog Seviye GÖNÜL ve Laborant Özden ÖZEN'e, çalışma istatistiklerini yapmamda desteğini gördüğüm İstatistik Uzmanı Özlem KÖKSAL'a ve bütün asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında bana gereken zaman ve ortamı sağlamakta gösterdiği destek ve anlayış için sevgili eşim Ayşe AĞDAŞ'a, bana yaşama sevinci veren biricik kızım Zeynep'e, bu günlere gelmemde büyük fedakarlıklar gösteren aileme saygı, sevgi ve minnettarlığımı belirtmeyi bir borç bilirim.

Dr. Şener AĞDAŞ

Eylül 2002

GİRİŞ

Kanserli hastalarda tromboembolik olayların varlığı ve mekanizmalarının ortaya konma çabası 1865 yılında Armand Trousseau tarafından hiperkoagülabilité yaratan bir molekülün varlığının iddia edilmesiyle başlamıştır. Kanser ile tromboembolik olayların birlikteliği yaklaşık 135 yıl önce ortaya atılmış olmasına rağmen bu ilişkinin moleküler temeli henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

Kanserli hastalarda görülen tromboemboli insidansı yapılan birçok çalışmada değişik oranlarda bildirilmiştir. Bazı araştırmalarda postmortem %50 gibi büyük oranlar verilmiş olmasına rağmen çalışmaların büyük çoğunluğunda bu oran %5-10 arasında bildirilmiştir. Kanserli hastalarda hemoraji ise %10 oranında bildirilmiş olup, bunların yarısı uygulanan kemoterapi sonrasında oluşan trombositopeniye, %30'u tümörün damar invazyonuna, %10'u ise oluşan Dissemine Intravascular Coagulation (DIC)'a bağlıdır. Bunların yanında tüm kanser hastalarının %50'sinde, metastatik kanserlilerin ise %95'inde bazı hemostatik anormallikler saptanır.

Kanserli hastalarda oluşan tromboembolik komplikasyonlar malign hastalığa bağlı mortalitenin ikinci sebebidir. Mortaliteyi artırma dışında koagülopatik komplikasyon kanserli hastalarda yaşam kalitesi, hastaneye yatış sıklığı ve tedavi maliyetini olumsuz olarak etkileyebilmektedir. Bu nedenledir ki, kanser hastalarında eşlik edebilecek bir koagülopatinin erken tanı ve tedavisi, primer hastalığın tedavisi kadar önemlidir. Tromboembolik olayların varlığı ve ciddiyeti genellikle kanserin yaygınlığı ile paraleldir. Yani ileri evre veya metastatik hastalıkta hem koagülopati görülme sıklığı hem de görülen koagülopatinin ciddiyeti artmaktadır.

Kanserli hastalardaki hemostatik bozukluklar, tromboembolik komplikasyonlar yanında DIC ve Nonbakteriyel Trombotik Endokardit (NBTE) olarak sayılabilir. Tümör hücreleri koagülasyon sistemini direkt aktive etmek yanında mononükleer hücreleri uyarak prokoagülan maddelerin üretim ve salınımına neden olurlar. En iyi tanımlanmış tümör hücresi prokoagülanı doku faktörü ve kanser prokoagülanıdır. Kanserli hastalarda oluşan hiperkoagülabiliteden açıklanan bu mekanizmanın dışında doğal antikoagülanların azalmış plazma düzeyleri ve aktive protein C (APC) rezistansının da rolünün olduğu yönünde görüşler vardır.

Bu çalışmamızda, solid kanserli hastalarda hiperkoagülabilité, doğal antikoagülan düzeyleri ve APC rezistansının araştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

A.NORMAL HEMOSTAZ:

Kanserli hastalarda bozulan koagülasyon sistemini anlamak için kısaca normal hemostazı gözden geçirmek faydalı olacaktır. Normal işleyen hemostatik mekanizmalar sayesinde kan, vasküler yatakta sıvı olarak tutulmaktadır. Bu mekanizmaların devamlılığı damar duvarı, kanın hücresel elemanları ve çeşitli plazma proteinleri arasındaki karmaşık ilişkiler sonucu sağlanmaktadır. Bu hemostatik sistemde oluşan anormallikler sonucunda ya kontrolsüz kanama ya da trombozlar olmaktadır.

1.HEMOSTATİK MEKANİZMA:

Kanın pıhtılaşması birbiri ile iç içe olan üç basamak sonucunda oluşmaktadır. Bunlar;

- a. Primer hemostatik tıkaç,
- b. Koagülasyon,
- c. Fibrin stabilizasyonu.

Fibrinolizis ise oluşmuş fibrin pıhtılarının çeşitli enzimatik mekanizmalarla sınırlandırılmasıdır. Normal kişide prokoagülan ve antikoagülan aktivite denge halinde ve antikoagülan aktivite baskın olduğundan, hem pıhtılaşma oluşmaz hem de kanın damar içindeki akıcılığı korunmuş olur.

a.Primer Hemostatik Tıkaç: İlk önce kanamaya karşı hasarlanan damar duvarında lokal vazokonstriksiyon oluşur. Bununla beraber hasar sonucu açığa çıkan subendotelial kollajen, plateletlerin adezyonu ve agregasyonuna neden olur. Trombosit adezyonundan sonra granül içerikleri plazmaya salınır. Bunlardan dens granüllerden; serotonin, adenosin difosfat (ADP) ve kalsiyum, alfa granüllerden; von Willebrand faktör, fibronektin ve trombospodin gibi proteinler salınır. Trombosit yüzeyinde ADP ile oluşan değişiklikler sonucu trombositler fibrinojenin de yardımıyla Glikoprotein IIb ve Glikoprotein IIIa reseptörlerini kullanarak trombosit agregatları oluştururlar. Trombositlerden salınan Tromboksan A₂ hem vazokonstriksiyonu hem de agregasyonu artırır. Platelet Derived Growth Factor (PDGF) ise damar düz kas hücreleri ve fibroblastlarda proliferasyonu uyarak doku onarımını başlatır.

b.Koagülasyon: Solubl plazma proteini olan fibrinojenin solubl olmayan fibrine dönüşümü ile sonuçlanan karmaşık olaylar dizisidir. Trombin normal koşullarda dolaşımda olmayıp, protrombinaz enzimi tarafından protrombinden oluşur. Her ne kadar uzun yıllar

“basamak” veya “şelale” teorileriyle birer proenzim olan koagülasyon faktörlerinin sırayla birbirlerini aktive ettikleri düşünülüyse de, günümüzde bu teori artık geçerliliğini büyük ölçüde yitirmiştir. Çünkü birçok koagülasyon faktörü proenzim olmasına karşın, önemli bir kısmı da nonenzimatik faktör veya kofaktörlerdir (38). Günümüzde Rapaport tarafından önerilen koagülasyon fazı kabul görmektedir (56).

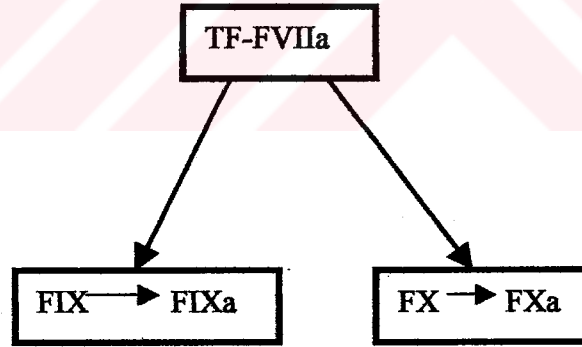
Koagülasyon fazları (Rapaport’a göre):

1. İn vitro koagülasyon
2. İn vivo koagülasyon
3. Koagülasyon regülatörleri
4. Fibrin oluşumu

1. İn Vitro Koagülasyon: Koagülasyon temel olarak iki yolak üzerinden gerçekleşir;

a. Negatif yüklü yüzeyle plazmanın teması sonucu tetiklenen intrinsek yolak,

b. Doku hasarı sonucu salınan doku faktörüyle (TF, tromboplastin) başlatılan ekstrinsek yolak. Bu ayrı yolların faktör X (FX) basamağında birleştikleri düşünülmekteydi. Günümüzde hasarlanan bölgeden salınan TF’nün; aktive faktör VII (FVIIa) ile birlikte hem FX hemde faktör IX (FIX)’u aktif etmesiyle in vivo koagülasyonu başlattığı bilinmektedir (Şekil-1) (38).



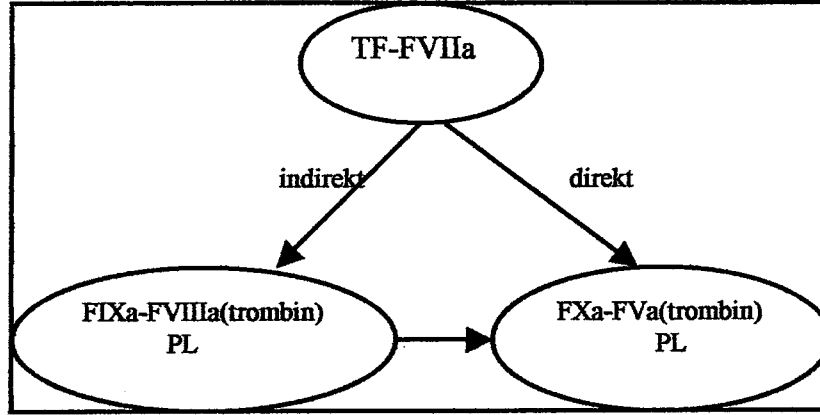
Şekil-1: TF-FVIIa’nın FIX ve FX’u Aktivasyonu

Negatif yükle yüzeyde pıhtının oluşumu faktör XII (FXII)’nin; prekallikrein (PK), yüksek molekül ağırlıklı kininojen (HMWK) ve faktör XI (FXI) ile beraber aktivasyonu sonucunda başlatılır. FXIa’nın de FIX’u aktive etmesiyle koagülasyon TF yolağındaki gibi devam eder.

İntrinsik yolağın in vitro koagülasyonda rolü çok azdır. Dolayısıyla FXII, PK veya HMWK’in eksikliğinde anormal kanamalar oluşmaz. Hemostazda FXI’in rolü de kesinleşmiş olmasına rağmen, eksikliğinde ciddi problemler görülmez.

Bu katalitik komplekslerin her birinde; bir serin proteaz (FXII, FXI, FIX, FVII, FX ve protrombin gibi), bir nonenzimatik kofaktör (FVIII ve FV gibi) ve bir de PL bulunur.

Trombin FVIII ve FV'i aktive ederek etkin birer kofaktör olarak görev yapabildiğini sağlar (Şekil-4) (38).



Şekil-4: Trombinin FVIII ve FV'i Aktivasyonu

Ekstremsk ve intrensek sisteme ait eksikliklerin taranmasında, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve protrombin zamanı (PTZ) testleri kullanılır. aPTT ile FVII ve TF hariç tüm faktörler, protrombin zamanı ile FVII, FX ve FV gibi faktörlerin eksikliği taranır.

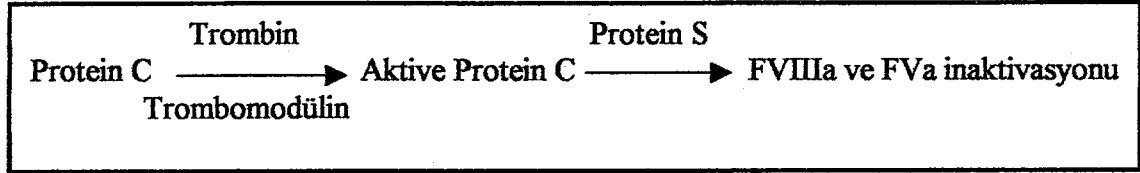
3. Koagülasyon Regülatörleri: Aktif olmuş koagülasyon mekanizmalarının kontrolü ile istenmeyen yaygın kanamaları önlemek için birçok regülatör sistem devreye girer. Normal kanda sadece aktif faktörlerin inhibitörleri bulunur. Aktif faktörleri inhibe eden koagülasyon faktör inhibitörleri şunlardır:

(a). Antitrombin III (ATIII): ATIII, trombin ve serin proteazları (FIXa ve FXa gibi) ile temas faktörlerini (FXIIa ve FXIa gibi) inhibe eder. Farmakolojik bir antikoagülan olan heparin, ATIII'e bağlanarak onun trombin ve diğer serin proteazlarını nötralize etmesini engeller (38).

(b). Trombin: Düşük konsantrasyonda olduğunda FVIII ve FV kofaktörlerini, FVIIIa ve FVa'e aktive eder. Yüksek konsantrasyondaki trombin ise tam tersine bu kofaktörleri PC üzerinden tahrip eder.

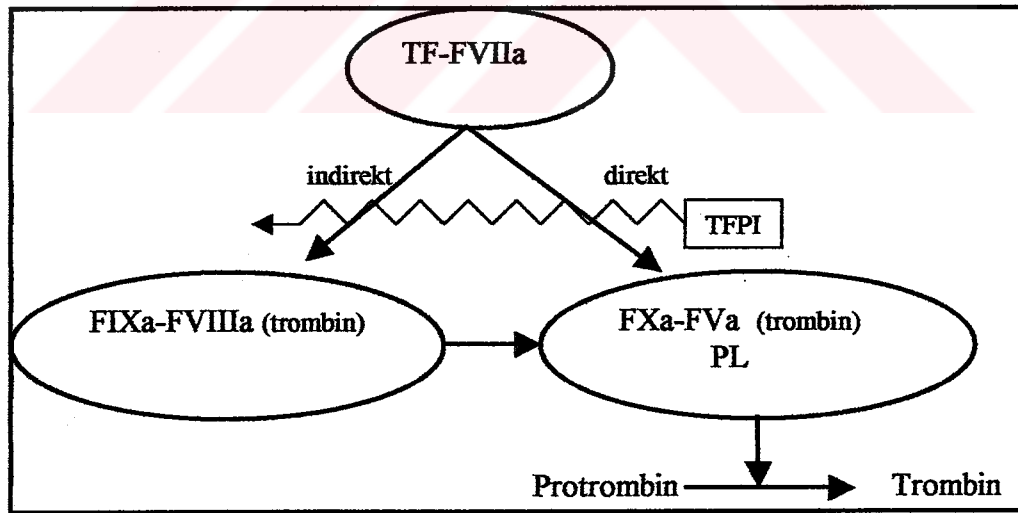
(c). Protein C ve protein S: K vitaminine bağlı antikoagülanlardan bir proenzim olan protein C (PC) ve bir nonenzimatik kofaktör olan protein S (PS), FVIIIa ve FVa'ın inaktivasyonuna katılırlar. Vasküler intimal yüzeydeki bağlanma alanı olan trombomodülin, kalsiyum varlığında trombini bağlayarak PC'yi aktive eder (66).

Aktive Protein C (PCa); PS kofaktörü ve PL ile, FVIIIa ve FVa'i nötralize ederek koagülasyonu durdurur, çünkü trombin trombomodüline bağlanınca fibrinojenden pıhtı oluşamaz (Şekil-5) (20).



Şekil-5: Protein C Sistemi

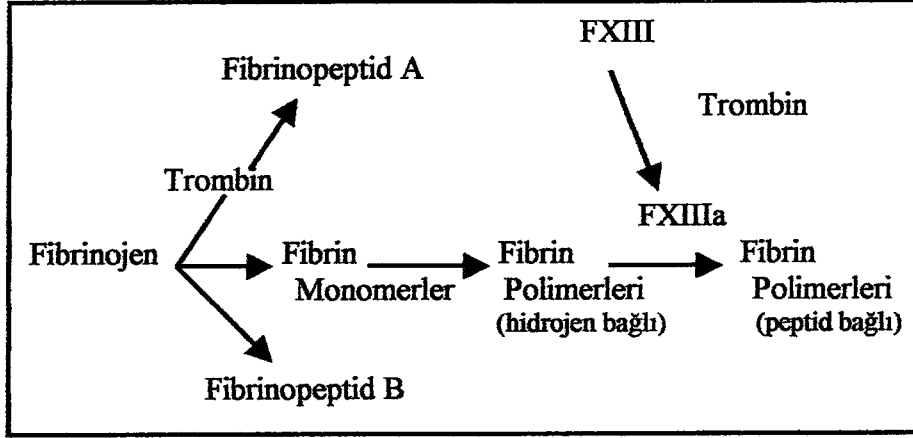
(d). TF-FVIIa kompleksinin bileşenleri tek tek inhibe edilemez. ATIII, ne FVIIa'yi ne de TF'nü nötralize edebilir. Hemostazda son zamanlarda TF-FVIIa'nin FXa'u oluşturup, doku faktör yolak inhibitörüne (TFPI) bağlamp, FXa-TFPI kompleksini oluşturduğu tespit edilmiştir (38). Sonuçta oluşan FXa-TFPI-FVIIa-TF kuaterner kompleksi, TF-FVIIa'nin doğrudan aktivasyonu ile salınan FXa'un enzimatik katalitik fonksiyonlarını inhibe eder. TFPI'nün klinik olarak FX'un, TF-FVIIa tarafından doğrudan aktivasyonunu önler, böylece FIXa-FVIIIa-PL kompleksi FXa oluşumu için kritik hale gelir (Şekil-6) (38). FVIII veya FIX eksikliğinde ise gerekli FXa oluşturulamadığından hemostaz sağlanamaz ve kanamalar olur.



Şekil-6: Doku Faktör Yolak Aktivitesi

Son zamanlarda heparinin TFPI'nün antikoagulan aktivitesini potansiyelize ettiği, artan TFPI'nün hemofilideki kanamaları artırdığı ve azalan TFPI'nün TF kaynaklı trombozlarda etkili olabileceği gösterilmiştir (38).

4. Fibrin Oluşumu: Trombin, fibrinojen molekülünü etkileyerek fibrinopeptid A ve fibrinopeptid B'nin ayrılmasını sağlayıp aktif fibrin monomerlerinin oluşumunu sağlar. Fibrin monomerleri stabil olmayan fibrin pıhtısına polimerize olur, bu da ileride stabil fibrin pıhtısına dönüşür (Şekil-7) (38).

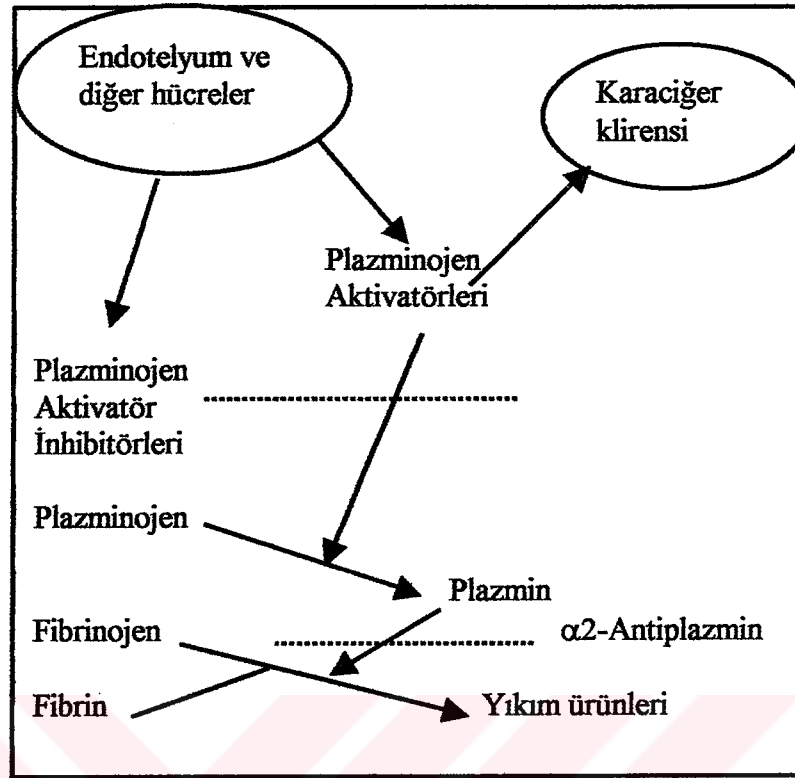


Şekil-7: Fibrinojen Molekülünden Trombin Aracılığıyla Fibrin Oluşumu

5. Fibrin stabilizasyonu: Koagülasyonun son basamağıdır. Trombin tarafından aktive edilen faktör XIII (FXIII), hidrojen bağlı fibrini daha stabil kovalent peptid bağlı fibrine dönüştürür (Şekil-7) (38). FXIIIa, ayrıca fibrinin fibronektine (plazma ve ekstraselüler matriksin adhezif proteini), onunda kollajene bağlanmasını kolaylaştırır, böylece fibrin kollajene bağlanabilir.

c. Fibrinolizis: Fibrin oluşumu ile birlikte fibrinoliziste başlar. Fibrinojen ve fibrin, plazminin proteolitik etkisi için substrat görevi görürler. Trombin özgün olarak fibrinojeni sadece fibrinopeptid A ve B'ye ayırsa da, plazmin ise fibrinojen ve fibrini birçok yerinden ayırır. Plazmin normalde inaktif zimojen formu olan plazminojen olarak bulunur. Plazminojen aktivatörleri doku plazminojen aktivatörü (t-PA) ve ürokinaz olmak üzere iki tiptir. Fibrin, plazminojen ve t-PA ile tersiyer bir kompleks oluşturur. t-PA tarafından plazminojenin aktivasyonu ile plazmin oluşur, lokal fibrinolizis gerçekleşir ve istenmeyen fibrin ortadan kaldırılır. Dolaşıma katılan plazmin hızla başta α_2 -antiplazmin olmak üzere, doğal inhibitörlerce nötralize edilir. Bu nedenle plazminin proteolitik aktivitesi fibrin çöktüğü yerle sınırlı kalır ve sistemik bir hal almaz (Şekil-8) (38).

Bu aktivatörler, plazminojen aktivatör inhibitörlerince (PAI) inaktif edilirler. Bilinen PAI'leri arasında en tanınmış PAI-1'dir. FXIIa ve diğer temas faktörleri fibrinolitik aktivite oluşturabilirler de, bunun fizyolojik önemi henüz belirlenmemiştir (38).



Şekil-8: Fibrinolizis Reaksiyonları

2. TROMBOTİK BOZUKLUKLAR:

Normal bir insanda koagülasyonu oluşturan prokoagülan maddeler ve koagülasyonu ortadan kaldıran antikoagülan maddeler denge halindedir ve antikoagülanlar daha baskındır. Tromboz, patolojik süreçler sonucunda bu dengenin koagülasyon lehine bozulmasıyla dolaşımda istenmeyen pıhtının oluşmasıdır. Tromboembolik komplikasyonlarla seyreden birçok bozuklukta, trombozu başlatan hemostatik mekanizmalara ait primer rol henüz belirlenememiştir.

Hamilelik, cerrahi, travma ve uzamış immobilité gibi durumlarda artan tromboembolik fenomenlere ait klinik gözlemler sonucunda 'hiperkoagülabilité' kavramı doğmuştur. Günümüzde her ne kadar hiperkoagülabilitenin tanımı konusunda fikir birliği yoksa da, normalde kişinin sahip olmaması gereken klinik tromboz riski olarak tanımlanabilir. Rudolf Virchow tromboembolizmin nedenlerini yüzyılı aşkın süre önce üç ana kategoride toplamıştır: 1. Azalmış kan akımı

2. Kan damarlarının inflamasyonu

3. Kanın intrinsek karakter değişiklikleri

Kan akımındaki değişiklikler ve damar inflamasyonu otopsi çalışmaları ve deneylerle gösterilmiştir. Fakat hiperkoagülabilitate yaratan kanın intrinsek değişiklikleri sonucu oluşan trombozu gösterecek yeterli test henüz elimizde mevcut değildir.

a. Hiperkoaglabilitede Araştırılan Laboratuvar Testleri: Hiperkoagülabilitenin göstergesi olabilecek testlere yönelik birçok çalışma yapılmaktadır. Başlangıçta, koagülasyon faktörlerine ait eksikliklerin hemorajilere neden olduğunun gösterilmesi nedeniyle, bu faktörlerde artışın trombozu kolaylaştıracaağı düşünülmüştür. Bu görüşü hamilelik ve cerrahi gibi tromboembolik olayların fazla görüldüğü durumlarda, fibrinojen ve FVIII düzeylerinin artışı desteklemiştir (38). Ancak yapılan birçok çalışma bu bulgunun tam olarak doğru olmadığını ve koagülasyon faktörlerinin yksekliliğinin her zaman hiperkoagülabilitenin göstergesi olamayacağını göstermiştir. Koagülasyon faktörlerinin zimojen formlarının düzeylerindeki artış tromboza neden olmaz; fakat artmış düzeylerdeki aktive koagülasyon faktörleri, ancak staz veya aktif faktörlerin bozulmuş karaciğer klirensi gibi predispozan koşullarda tromboz riskinde artışa neden olurlar.

Tromboza yatkınlığın belirlenmesinde fibrinopeptid A (fibrinojen üzerine trombinin etkisinin göstergesi), protrombin fragman 1+2 (FXa protrombine etkidiğinde salınan küçük peptidler) ve trombin-antitrombin III kompleksi (TAT) gibi testler kullanılmaktadır (19). Bunların her biri intravasküler trombin salınımının duyarlı belirleyicisidirler. İn vivo platelet aktivasyonu ise, artmış plazma platelet faktör 4, beta-tromboglobulin (aktivasyon sırasında platelet granüllerinden salınır) ve tromboksan B2 (araşidonik asit metabolizmasının stabil son ürünü) gibi testler ile araştırılmaktadır. Bu testlerin tromboz araştırmasındaki değeri çok azdır, çünkü;

1. Testler rutin koagülasyon laboratuvarlarında uygulanamaz. Yapılmaları zor olup, teknik detayları dikkat ister ve duyarlılıklarının ykseک olması nedeniyle yorumlanmaları güçtür.

2. Trombotik bozukluğu olan hastalarda her zaman özgün hemostatik defekt görülmez (ATIII eksikliği gibi). Bu gibi hastalarda artmış tromboz riski tahmin edilebilir. Bu hastalar primer hiperkoagülabiliteli kabul edilirler. Asıl zorluk farklı hastalıklara bağlı sekonder hiperkoagülabiliteli hastalardan oluşan heterojen grubun tanısında yaşanır.

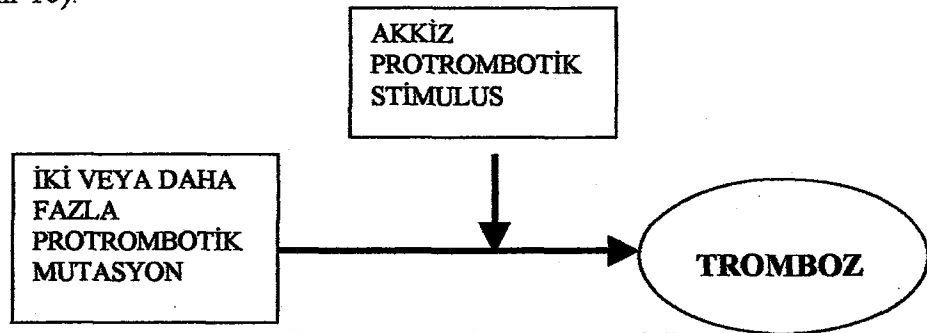
3. Bu testler hiperkoagülabilitate hakkında bilgi vermelerine rağmen tromboz riskini belirlemede direkt bir belirteç olarak kabul edilmemektedirler (35).

b. Primer Hiperkoagülabilité: Normal fizyolojik antikoagülan mekanizmaların herhangi birinden kaynaklanan defekte bağı özğün hemostaz anormalliğı nedeniyle, hastaların tromboza anormal eğilimli olduğı durumlardır (38). Bu durumlar laboratuvar testleri ile ortaya konabilir.

Primer hiperkoagülabilité durumları:

1. Antitrombin III eksikliği
2. Protein C veya protein S eksikliği
3. Doku faktör yolak inhibitör eksikliği
4. Fibrinolizis defektleri
 - a. Plazminojen-plazmin fonksiyon anormallikleri
 - Azalmış plazminojen aktivitesi
 - Azalmış fonksiyonel plazmin düzeyleri
 - Vasküler endotelyumdan plazminojen aktivatör salınımında defekt
 - b. Artmış plazminojen aktvatör inhibitörleri
5. Disfibrinojenemi
6. Hiperhomosisteinemi
7. Aktive protein C rezistansı
8. Faktör VIII yüksekliği
9. Protrombin 20210A mutasyonu

Protrombotik mutasyonları içeren çok genli ilişkiler tromboza hereditör bir yatkınlık sağlar. Bu tip hiperkoagülabiliteli hastalarda trombotik olay akkiz protrombotik uyarı ile tetiklenir. Koagülasyon 4 temel antikoagülan mekanizma ile pıhtı oluşumunu sınırlandırır ve lokalize eder (Şekil-10).

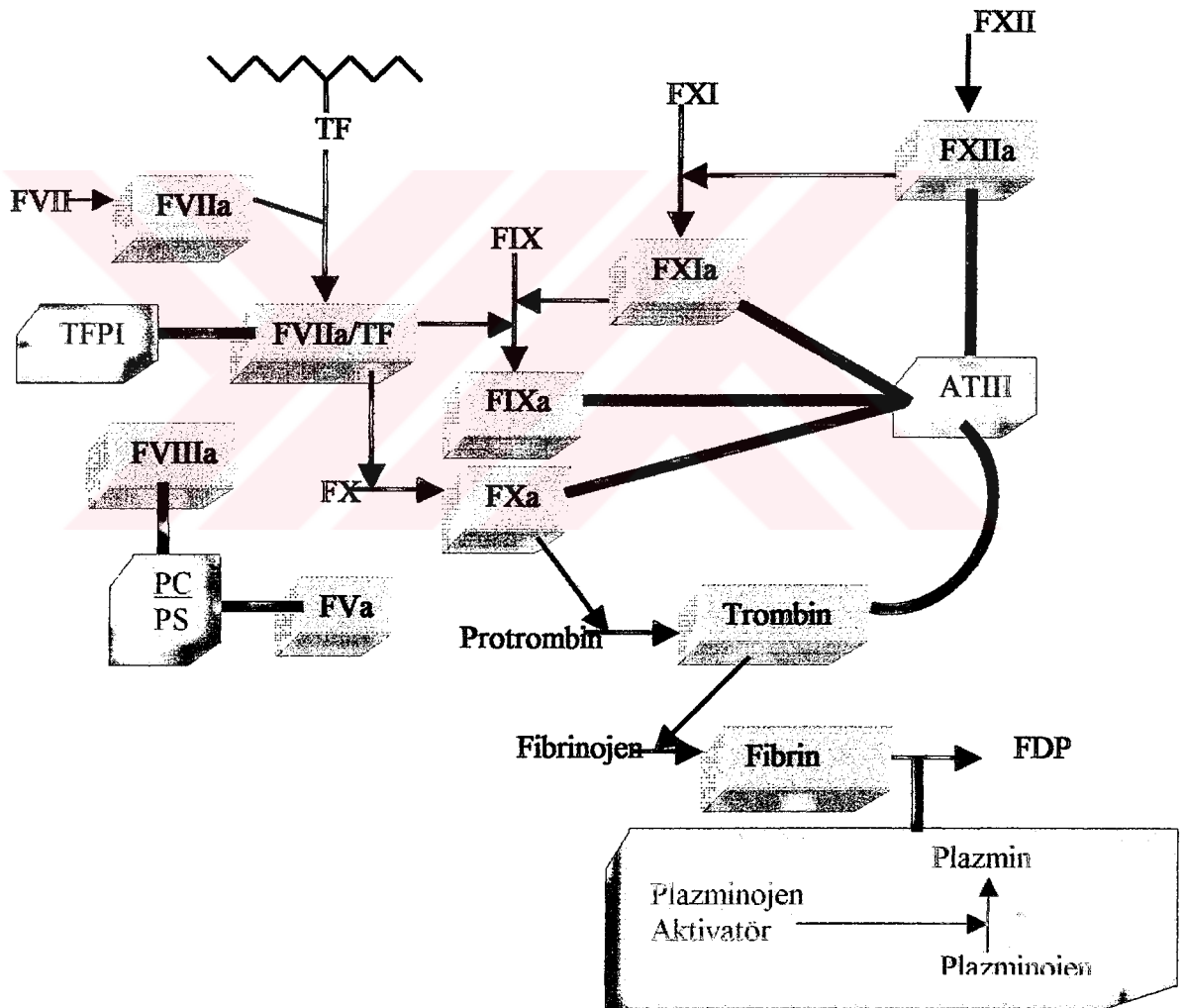


Şekil-9: Trombogenez Modeli

1. Antitrombin III Eksikliği: Hereditör ATIII eksikliği, genetik varyantları olsa da, otozomal dominant geçişlidir. Genel popülasyonda eksikliğine %0.2-0.4 oranında rastlanır (66). Fonksiyonel düzeyleri %25-50'ye düştüğünde tekrarlayan venöz tromboembolizme

(VTE) yatkınlık artar. Tekrarlayan derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner embolizm sık olup, pıhtılar anormal anatomik lokalizasyonlarda (mezenterik venler gibi) izlenirler. Trombotik epizodlar yaşamın herhangi bir döneminde olabilirse de, 20-30 yaşlarında daha sık olarak ortaya çıkarlar (38). Tanısı, ATIII'ün fonksiyonel düzeyinin saptanmasıyla konulur.

Akut trombotik olayların tedavisi heparinizasyondur. Normal heparin aktivitesi için doğal kofaktörü olan ATIII'e gereksinim duyulduğundan yüksek doz heparin gerekebilir (heparin direnci). Tekrarlayan tromboembolik komplikasyon izlenenlerde yaşam boyu profilaksi için oral antikoagülan tedavi gerekir. Asemptomatik olanlar içinse tromboz riskinin arttığı durumlarda (hamilelik, cerrahi ve immobilizasyon vb.) dikkatli olunması gereklidir (38).



Şekil-10: Major Fizyolojik Antitrombotik Yolakların Etki Yerleri

2. Protein C ve Protein S Eksikliği: Herediter PC eksikliği otozomal dominant geçiş gösterir. Genel popülasyonda heterozigot eksikliği %0.1-0.5 oranında izlenir. Heterozigot

eksikliğinde venöz tromboz riski normalin 10 katı artar. Venöz trombotik anormallikler PC'nin fonksiyonel düzeylerinin %50'nin altında olması durumunda izlenebilir. PS'nin fonksiyonel düzeyleri %60'ın altında olduğunda da klinik venöz trombotik epizodlar ortaya çıkabilir (38).

PC eksikliği için warfarin kaynaklı cilt nekrozu patognomoniktir. Özellikle yatkınlığı olan hastalara yükleme dozunda warfarin uygulandığında ortaya çıkar. PC'nin yarı ömrü 5-11 saat gibi kısa süreli olduğundan, PC'nin antikoagülan aktivitesi diğer K vitaminine bağımlı koagülasyon faktörleri azalmadan bloke olur ve oluşan mikrovasküler trombüsler nedeniyle karakteristik cilt nekrozu ortaya çıkar. Bu komplikasyon warfarinizasyon öncesinde heparinizasyon yapılmasıyla engellenebilir.

Plazma PC aktivitesi %5'den az olan ve oldukça nadir görülen homozigot PC eksikliği olan infantlarda ise purpura fulminans gelişebilir.

PC ve PS eksiklikleri araştırılırken eğer hastalar warfarin tedavisi altındaysalar ortalama 2-3 hafta warfarin kesildikten sonra kan testleri uygulanmalıdır.

3. Aktive Protein C Rezistansı: PCa'nın antikoagülan aktivitesindeki defekt ile ortaya çıkan anormal derin venöz sistem pıhtılaşmalarıdır (21, 36).

Günümüzde anormal intravasküler pıhtılaşması olan olguların yaklaşık %20'sinde antikoagülan anormalliklerine rastlanmaktadır (ATIII, PC, PS ve plazminojen gibi). Bu anormalliklerle kıyaslandığında APC rezistansının prevalansı 5-10 kat daha fazladır (5). Faktör V'deki otozomal dominant geçişli genetik bir defekt nedeniyle (Leiden Mutasyonu), hasta bireylerdeki FV normalde olduğu gibi trombin oluşumunda bir prokoagülan olarak görev alırken, PCa sistemi doğal antikoagülan olarak fonksiyon göremez (68).

4. Fibrinolizis Bozuklukları: Hiperkoagülabilitate artmış koagülasyon aktivitesi nedeniyle aşırı pıhtı oluşumundan çok, pıhtı lizis aktivitesindeki bir defektir diye de tanımlandığından; fibrinolizis de önemli antikoagülan mekanizmalardan sayılmaktadır (35). Bu tür problemleri olan ailelerde azalmış plazminojen aktivitesi, azalmış fonksiyonel plazminojen düzeyleri, vasküler endotelyumdan plazminojen aktivatörlerinin defektif salınımı gibi anormallikler saptanabilir. Artmış PAI-1 düzeyleri venözden daha çok arteriyel trombozlarla ilişkilendirilmiştir (38).

5. Factor VIII Düzeyinde Artış: Yapılan çalışmalarda FVIII düzeyinin yüksek olduğu kişilerde (>150 IU/dl) derin ven trombozu riskinin 6 kat arttığı yönünde bulgular vardır. FVIII düzeyindeki yüksekliğinin nedeni konusunda genetik yatkınlığın rolü olduğu düşünülmektedir.

karşın buna yol açan bozukluklar henüz gösterilememiştir (28). Paul ve arkadaşlarının yaptığı 360 hastalık bir çalışmada; yüksek plazma FVIII düzeyi olan hastalarda tromboz rekürrensi için relatif risk 6.7 olarak belirlenmiştir (37).

6. Hiperhomosisteinemi: Genetik kökenli homosistein yükseklikleri arteriyel ve/veya venöz trombozlara yol açabilir (24). Hiperhomosisteineminin derin ven trombozu riskini normal popülasyona göre 2.5 kat artırdığı yönünde yayınlar vardır (16).

7. Doku Faktör Yolak İnhibitörü Eksikliği: TFPI glikoprotein yapıda olup vasküler endotel hücrelerinden salgınır (58). FVIIa-TF kompleksine bağlanarak antikoagulan etki gösterir. Teorik olarak TFPI eksikliğinde tromboz riskinin artması beklenmesine rağmen, TFPI eksikliğine bağlı tromboz kesin olarak gösterilememiştir.

8. Disfibrinojenemi: Plazmine dirençli katı fibrin jellerinin oluşumuyla venöz trombozlara neden olabileceği düşünülmektedir (38).

9. Protrombin 20210A Mutasyonu: Tromboza yatkınlık yaratan en son saptanan kalıtsal bozukluk 1996 yılında tanımlanan protrombinin 20210A pozisyonundaki gen mutasyonudur. Venöz tromboembolili hastalarının %6'sında tespit edilmiştir. Heterozigot protrombin 20210A'lı hastalarda protrombin düzeyi yüksektir ve bu yükseklik tromboz için risk faktörüdür (18, 28).

c. Sekonder Hiperkoagülabilité: Farklı etyolojilerdeki farklı hastalıklarda ortaya çıkan bir komplikasyondur (38). Bu hastalıklarda oluşan komplikasyonların patogenetik mekanizmaları son derece kompleksir.

Sekonder hiperkoagülabilité durumları:

1. Antifosfolipid Antikor Sendromu
2. Akkız ATIII eksikliği (nefrotik sendrom gibi)
3. Akkız PC eksikliği (Malignite ve HIV enfeksiyonu gibi)
4. Edinsel risk faktörleri
 - a. Travma ve cerrahi girişim
 - b. Konjestif kalp yetmezliği
 - c. Malignite
 - d. Gebelik, oral kontraseptif kullanımı, hormon replasman tedavisi

B. KANSER HASTALARINDA HİPERKOAGÜLABİLİTE FİZYOPATOLOJİSİ

Kanser ve hiperkoagülabilité arasındaki ilişki ilk olarak 1865 yılında Armand Trousseau tarafından ileri sürülmüştür. Kanser hastalarının kanında oluşan değişikliklerin tromboz oluşumuna yol açtığına dikkat çekmiştir. Trousseau'nun bu gözlemi, sonrasında yapılan birçok klinik ve deneysel çalışma ile doğrulanmıştır.

Kanserli hastalarda tromboz oluşum mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen, bununla ilgili elimizde bazı kanıtlar vardır.

Kanser hastalarında hemostatik sistemi etkileyen değişiklikler:

1. Damar duvarı hasarı,
2. Venöz staz,
3. Trombosit aktivasyon ve agregasyonu,
4. Koagülasyonun anormal aktivasyonu,
5. PC, PS ve ATIII gibi antikoagülan proteinlerin hepatik sentezinin azalması.
6. Aktive Protein C Rezistansı

1. Damar Duvarı Hasarı: Artık iyi bir şekilde bilinmektedir ki; kanser hücreleri direkt vasküler invazyonla endotelyuma hasar vermektedir (22, 44, 53). Bunun sonucunda pıhtılaşmanın ekstremsk yolağı aktif edilmiş olur. Ayrıca tümör hücreleri fibrinojen ve diğer pıhtılaşma proteinlerinin ekstrasvasküler birikimine neden olan vasküler permeabilite faktörlerini sekrete ederler (15, 33).

Bu ekstrasvazasyon neticesinde koagülasyon proteinlerinin ekskresyonu azalır ve plazmada birikimi artar. Tümör hücrelerinin endotelyuma adezyonu, endotelyum, trombositler ve tümör hücrelerinin kompleks etkileşimi Naschitz ve arkadaşları tarafından in vivo olarak gösterilmiştir (51).

2. Venöz Staz: Venöz tromboz sınırlı miktarda normal bireylerde dahi olmaktadır, ancak aktif olmuş koagülasyon faktörlerinin normal kan akımı ile dilüye edilerek dolaşımdan temizlenmesi bunun yaygınlaşmasını engellemektedir. Kan akımının, tümör kitlesinin damar basısı, damar invazyonu veya immobilizasyon nedeniyle staza uğraması bu faktörlerin dolaşımda uzun süre kalmasına ve koagülasyonun aktivasyonuna neden olmaktadır. Ayrıca oluşan staz sonucu damar endotel hücrelerinde hipoksik hasar ve buna bağlı protrombotik değişiklikler oluşabilir (9).

3. Trombosit aktivasyon ve agregasyonu: Tedavi edilmemiş kanserli hastaların %30-60'ında trombositoz saptanırken, ancak %4-11'inde trombositopeni gözlenir (65). Kanserli hastalarda trombosit turnover ve aktivitesi artmıştır (44). Megakaryosit hiperplazisi ve trombositoz; akciğer, over, meme, mide kanserlerinde ve Hodgkin Hastalığı'nda sık karşılaşılmaktadır (17). Tümör hücrelerinin trombositleri agreg edici aktivitesine neden olan bazı maddeler hem insan hem de hayvanlarda hücre membranındaki veziküllerden salınmaktadır. Trombositleri agreg edici materyal siyalik asit içeriğidir ve aktivasyonu için komplemana ihtiyaç duyar. Salgılanan bu maddenin siyalik asit içeriği ile tümörün metastaz yapma potansiyeli arasında da doğru orantı bulunmuştur (34).

Tümör hücreleri ADP, von Willebrand faktör (vWF) ve trombin yaparak trombositleri direkt olarak uyarabilir. Bir çalışmada aktif kanserli hastaların %50'sinde tümör nekrozis faktör (TNF) düzeyinde artış tespit edilmiştir. TNF dışında interlökin-1, interlökin-6 gibi sitokinler de hemostatik sistem aktivasyonuna neden olur (2). Cavannaugh ve arkadaşları 1990'da fare tümörlerinden elde edilen bir proteinin FX ve fosfolipid varlığında trombin oluşturduğu ve bununla trombositleri aktive ettiğini göstermişlerdir (49).

4. Koagülasyonun Anormal Aktivasyonu: Kanser ile hiperkoagülopati arasındaki ilişki hemostatik sistem anormalliklerinin gösterilmesi ile kanıtlanabilir. Bunlar; parsiyel tromboplastin zamanı (PTT)'nin kısalması, bazı koagülasyon faktörlerinin seviyesinin yükselmesi (örneğin; fibrinojen, FV, FVIII, FIX ve FXI), fibrin/fibrinojen yıkım ürünlerinin seviyesinin artması ve fibrinojen turnoverinde hızlanma olarak sayılabilir (Tablo-1) (46). Kanser hücreleri direkt veya indirekt yolla koagülasyonu etkileyen maddeler salarlar (39). Bunlar; 1. Prokoagülan aktivite (PCA)

- a. Doku faktörü (TF)
- b. Kanser Prokoagülanı (CP)
- c. Çeşitli prokoagülan aktiviteler (tripsin gibi)

2. Vasküler permeabiliteyi arttıran faktör

Normal hücre gelişimi esnasında oluşan hücre membranı yapılarının dökülmesi kanser hücrelerinden daha fazla olmaktadır ve tümör hücrelerinin prokoagülan aktivitesi bu dökülen membran veziküllerinde bulunur.

Tablo-1: Koagülasyon Aktivasyonunun Laboratuvar Göstergeleri

Biyokimyasal tepkime	Gösterge
FaktörVII-----FaktörVIIa	Aktive faktörVII
Faktör XII-----Faktör XIIa	Aktive faktör XII
Faktör IX-----Faktör IXa	Faktör IX aktivasyon peptid
Faktör X-----Faktör Xa	Faktör X aktivasyon peptid
Protrombin---- Trombin	Protrombin fragman 1+2
Trombinin antitrombine inhibisyonu	Trombin-antitrombin III kompleksi
Protein C-----Aktive protein C	Protein C aktivasyon peptid Aktive protein C Aktive protein C- α_1 antitripsin kompleksi
Fibrinojen-----Fibrin	Fibrinopeptid A

Birçok farklı insan tümör hücresi PCA'leri tanımlanmış ve karakterize edilmiştir. En iyi karakterize edilmiş tümör hücre PCA'si; doku faktörü ve kanser prokoagülanı (CP)'dir (44). Eski görüş; CP'nın faktör IX ve faktör X'un aktivasyonunda faktör VIIa'nın nonproteolitik kofaktörü olduğu yönündeydi. Son olarak kabul gören görüşe göre ise; CP, direkt FX aktivatörüdür ve aynı zamanda FVIIa varlığına ihtiyaç duymaz. Bazı araştırmacılar CP için FX aktivatörü ismini de kullanmışlardır (61).

Bazı hastalarda immünohistolojik ve fonksiyonel kanıtlar göstermektedir ki tümörle ilişkili makrofajlar (TAMs) ve/veya tümör neovasküler endotelial hücreler (VECs), tümör hücresi PCA'sinden, trombinin lokal gelişiminden ve belki de pıhtılaşmanın sistemik aktivasyonundan sorumlu olabilir. Tümör kaynaklı sitokinler; tümör nekrozis faktör, interlökin-1 ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), TAMs ile VECs için kemotaktik faktördürler ve bu hücrelerden TF'nün salınımını indükleyerek lokal endoteliumun dengesini antikoagülandan prokoagülana değiştirerek pıhtılaşmayı tetikleyebilirler. Son deneysel kanıtlar göstermektedir ki TF aynı zamanda tümör hücreleri tarafından VEGF üretimi üzerindeki etkisi ile vasküler endotelial büyüme (örneğin;neojeniyogenez) regülasyonunda da fonksiyonel rol oynamaktadır (14, 17, 42,).

CP kalsiyum bağımlı sistein proteazdır ve malign dokudan tümör hücreleri tarafından salınmasının yanı sıra, anormal değişim gösteren fetal dokularda da gösterilmiştir (31). CP,

akut promyelositik lösemi, malign melanoma, kolon , meme, akciğer ve karaciğer kanserlerinin hücre parçalarında gösterilmiştir (17).

CP dışında ikinci majör PCA doku faktörü benzer prokoagülandır. Bu faktör doku faktörü gibi FVIIa ile kompleks oluşturarak FIX ve FX'u aktive eder (17).

İnsan ve hayvan tümör hücrelerinden elde edilen bir peptid, fibrinojen ve diğer pıhtılaşma proteinlerinin ekstrasvazasyonuna neden olmaktadır (15, 33). Bu molekül 34000-42000 dalton ağırlığında bir molekül olup vasküler geçirgenliğin artmasında histaminden 1000 kat fazla etkilidir. Artmış damar geçirgenliği plazmadan fibrinojen, plazminojen ve diğer koagülasyon faktörlerinin tümör stromasına girmesine neden olur. İşaretli fibrinojenle yapılan çalışmalarda tümör dokusuna giren fibrinojen kontrole göre 5 kat daha fazladır. Koagülasyon faktörlerinin ekstrasvazasyonu bu faktörlerin kan dolaşımından temizlenmesini engeller ve antikoagülan-prokoagülan dengesini prokoagülan lehine değiştirir (64).

5. Antikoagülan Proteinlerin Azalmış Hepatik Sentezi: ATIII, PS ve PC karaciğerden sentezlenen önemli antikoagülan proteinlerdir. Metastatik kanserli hastalarda bunlardan PC ve ATIII'ün karaciğerden sentezi azalmaktadır (53, 62). Yapılan bir çalışmada kolon, over ve prostat kanserli hastaların ATIII düzeylerinin düşük olduğu gösterilmiştir. Metastatik kanserlilerde ATIII düzeyinin düşüklüğü albumin düzeyi ile korelasyon içindedir (32). Albumin düzeyi ile korele olarak doğal antikoagülan düzeyinin de düşük olması beraberinde PTZ'nin uzamış olması karaciğerden yetersiz sentez edildiği hipotezini desteklemektedir.

Rodeghiero ve arkadaşları PC düzeyinin akut lösemide düşük olduğunu ve bunun karaciğerden yeterli sentez edilmemesine bağlı olduğunu göstermişlerdir (55). Solid tümörlü hastaların %71'inde teşhis sırasında PC düzeyi düşüktür. Ancak ATIII ve PC düzeylerindeki düşüklük, kanserli hastada daha sonra gelişebilecek tromboembolik olayları tahmin etmemizi sağlamamaktadır.

6. Aktive Protein C Rezistansı: Kanserli hastalarda, yapılan çalışmalarda APC rezistansı yüksek sıklıkla tespit edilmiştir (10, 29, 43). Kanser dışındaki hiperkoagülabiliteli hastalarda oluşan APC rezistansından Faktör V Leiden Mutasyonu sorumlu tutulurken kanser hastalarında bu durum henüz açıklık kazanmamıştır. Oluşan APC rezistansının olası mekanizmaları arasında artmış Faktör VIII düzeyleri ve antikardiolipin antikör pozitifliği kabul edilmektedir (52).

C. MALİGNİTEDE KOAGÜLOPATİ İLE BİRLİKTE GÖRÜLEN KLİNİK SENDROMLAR

1.Nonbakteriyel Trombotik Endokardit: Plateletler ve fibrinden oluşan steril vejetasyonların kalp kapaklarında yerleşmesi ile karakterize sendrom sıklıkla kanserle ilişkilidir. Otopsi çalışmalarında NBTE tespit edilen hastaların %75'inde aynı zamanda kanser de tespit edilmiştir (11). Bu hastaların çoğunluğu adenokanserdir ve %7 ile en sık olan kanser tipi akciğer kanseridir (6). En çok etkilenen kapaklar aort ve mitral kapaklardır. Otopsi olgularında bu kadar yüksek bulunmasına rağmen, hastalar yaşıyorken tespit edilememesi üfürümlerin %50 'den daha az vakada duyulabilir olması ve vejetasyonların küçük olması nedeniyle ekokardiyografide görülememesi gibi tanı güçlükleri nedeniyledir. Klinik tanıları genellikle emboli kaynaklıdır ve emboliler arteryeldir. Embolizasyonda sık olarak dalak, böbrek ve ekstremiteler tutulurken, merkezi sinir sistemi ve koroner arterlerin tutulması mortaliteyi daha da artırmaktadır (17).

2.Dissemine Intravascular Coagulation: Kanser ile ilişkili kardinal koagülasyon bozukluğu DIC'dur. Kanser %7 ile enfeksiyon ve travmadan sonra üçüncü sıklıkta DIC nedenidir. Kanserli hastaların %15'inde DIC görülür (17). Akut promiyelositik lösemi hastalarının hemen hepsinde DIC görülür. Bunun yanında özellikle müsin salgılayan gastrointestinal kökenli tümörler ve akciğer kanserleri DIC nedenleri arasında sayılırlar.

Kanser ile ilişkili DIC'un akut ve kronik olmak üzere iki temel formu vardır. Akut formu seyrek ve küçük cilt ile mukoza kanamaları olarak kendini gösterir. Laboratuvar değerlendirmede azalmış fibrinojen düzeyi, trombositopeni, uzamış PT, PTT ve artmış fibrin yıkım ürünleri (FDP) ile tanınabilir.

DIC'un kronik formu kanser hastalarında daha sıktır. DIC'un bu formuna kompanze form da denir. Çünkü bu formda akut DIC'da görülen hipofibrinojenemi ve trombositopeni görülmez. Bu tip hastalar genellikle asemptomatiktir. Tanı ancak laboratuvar orta düzeyde fibrinojen artışı, trombosit sayısında artış, artmış FDP ile PT ve aPTT'de minimal değişiklikler gözlenmesi ve klinik şüphe ile konabilir.

3. Derin Ven Trombozu: Malignitede en fazla tanımlanan koagülopatik komplikasyon yüzeysel ve derin venöz trombozudur. Ortalama tromboembolik komplikasyon %5-10'dur ve sıklıkla ilerlemiş veya metastatik kanserle ilişkilidir. Akciğer, pankreas, gastrointestinal sistem ve over adenokarsinomları sıklıkla venöz trombozla ilişkilidir (54).

Tromboz maligniteden daha önce ortaya çıkarak kanserin ilk bulgusu olabilir. Malignite öncesinde ortaya çıkan tromboz genellikle varfarin tedavisine dirençlidir (30, 62). Trombotik komplikasyonlar malign hastalıklara bağlı ölümlerin en sık görülen ikinci sebebidir (1, 60)

Bastounis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada idiyopatik derin ven trombozu teşhisi konmuş 84 hastanın 21'ine (%25) kanser teşhisi konmuş , sekonder derin ven trombozlu 202 hastanın ise 8'inde (%4) kanser teşhis edilmiş olup, idiyopatik derin ven trombozlu grupta risk belirgin olarak yüksek bulunmuştur (3).

Prandoni bu oranları idiyopatik DVT'lu grupta %17.1, sekonder DVT'lu grupta %1.9 olarak tespit etmişlerdir (54). Her iki araştırıcının aynı hasta gruplarını incelemesine rağmen farklı oranlar bulmasının nedeni, muhtemelen tanı için uygulanan yöntemlerin farklılığı nedeniyle olabilir.

Kanser tanısı ile kanserle ilişkili tromboemboli oluşumu arasında geçmesi gereken bir süre tespit edilememiştir. Tromboemboli kanserin ilk bulgusu olup kanser teşhisinde yardımcı olabileceği gibi sonradan bir komplikasyon olarak da ortaya çıkabilir.

Naschitz ve arkadaşları yaptıkları retrospektif bir çalışmada kanser tanısı ile kanserle ilişkili tromboembolizmin ortaya çıkışı arasında geçen süreyi ortalama 21 (3-180) gün olarak tespit etmişlerken (50), Harrington ve arkadaşları yaptıkları prospektif çalışmanın sonucunda bu süreyi, ortalama 8 (0-112) ay olarak bulmuşlardır (30).

C. KANSER EPİDEMİYOLOJİSİ

Türkiye’de görülen kanser olgularının cinsiyet ve sistemlere göre dağılımı 1994 Kanser Savaş Derneği verilerine göre Tablo-2’de verilmiştir (67).

Tablo-2: Türkiye’de Görülen Kanser Vakaları

Erkek	%	Kadın	%
Solunum Sistemi	38.4	Meme	27.0
Sindirim Sistemi	21.2	Ürogenital Sistem	19.5
Ürogenital Sistem	12.8	Sindirim Sistemi	19.2
Deri	4.6	Solunum Sistemi	17.4
Diğer	23.0	Diğer	16.9

Türkiye’de görülen kanser tiplerinde solunum kanserlerinin oranı yüksek olmakla beraber, kanserlerin genel sıklık sıralaması ABD ile benzerdir. Tablo-3’te 1993 yılında American Cancer Society verilerine göre bir yıl içinde tanı konulan kanserli olgu yüzdesi ve ölüm oranları verilmiştir. Bu tabloda da görüleceği gibi akciğer kanseri en sık görülen kanser tipi olup yeni tanı konulan olguların %14.5’i ve kansere bağlı ölümlerin %28.3’ünü oluşturmaktadır (47).

Tablo-3: ABD’nde Kanser İnsidansı ve Ölüm Oranları

Kanser Tipi	İnsidans (%)	Ölüm oranı (%)
Akciğer	14.53	28.33
Kolon ve Rektum	12.99	10.84
Meme	15.64	8.80
Prostat	14.10	6.65
Üriner Sistem	6.67	3.84
Uterus	3.89	1.90
Ağız Boşluğu ve Farenks	2.59	1.51
Malign Melanoma	2.74	1.29
Pankreas	2.42	4.75
Lösemiler	2.41	3.46
Over	1.79	2.47
Diğer	20.21	26.15

D. KANSERLİ HASTALARDA MORTALİTE NEDENLERİ

Kanserli hastalarda mortaliteye neden olan komplikasyonlar primer hastalık nedeniyle oluşabileceği gibi uygulanan kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi tedaviye de bağlı olabilir. Jules Bordet Enstitüsü'nün yaptığı bir çalışmada kanser hastalarında ölüm nedenleri aşağıdaki gibi sıralanmıştır (63).

1. Solunumsal Problemler :
 - a. Akut Solunum Yetmezliği
 - b. ARDS (Erişkin Solunum Zorluğu Sendromu)
 - c. Pnömoni
2. Kardiyovasküler Problemler:
 - a. Tromboembolik Hastalık
 - b. Aritmiler
 - c. Kalp Yetmezliği
 - d. Vena Cava Superior Sendromu
3. Renal ve Metabolik Problemler:
 - a. Akut Böbrek Yetmezliği
 - b. Hiperkalsemia
 - c. Tümör Lizis Sendromu
4. Nörolojik Problemler:
 - a. Ensefalitler
 - b. Konvülsiyonlar
5. Hematolojik Problemler:
 - a. Ciddi Anemi
 - b. Febril Nötropeni
 - c. Trombositopeni
 - d. Ciddi Hemorajiler
 - e. İmmünosupresyon
6. Enfeksiyonlar:
 - a. Fungal Enfeksiyonlar
 - b. Septik Şok
7. Sindirim Sistemi Problemleri:
 - a. Gastrointestinal Kanama
 - b. Karaciğer Yetmezliği
 - c. Beslenme Yetersizliği

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Onkoloji Servisi'nde takip ve tedavi edilen, kemoterapi almış veya halen kemoterapi almakta olan solid tümörlü 18-80 yaşları arasında 41 hasta ve 20 kişiden oluşan gönüllü, sağlıklı kontrol grubunda yürütüldü.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. Çalışmaya girmeyi kabul edenler,
2. Patolojik olarak solid tümör tanısı olması (halen kemoterapi alan veya almış olan)

Çalışmadan hariç tutma kriterleri:

1. Hemostatik parametreleri etkileyebilecek ilaç kullananlar,
2. Hamileler,
3. Konjestif kalp yetmezliği olanlar,
4. Son iki ay içinde major cerrahi ameliyat geçirmiş olanlar,
5. Batın bölgesine radyoterapi görmüş olanlar,
6. Kronik karaciğer hastalığı olanlar,
7. Aktif enfeksiyon varlığı,
8. Ailesel doğal antikoagülan eksikliği olduğu bilinenler,
9. Çeşitli sebeplerle yatağa bağımlı olan hastalar,
10. Genel durumu kötü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Kontrol grubu, malign hastalığı olmayan, çalışma protokolünü kabul eden ve hariç tutma kriterlerine sahip olmayan sağlıklı gönüllülerden oluşturulmuştur. Hasta grubunun kanser türleri ve kontrol grubu ile birlikte hasta grubunun özellikleri Tablo-4'de gösterilmiştir.

Çalışmanın Dizaynı: Hastalar, yaş, cinsiyet, kanser türü, hastalığın evresi, halen tedavi alıp almadıkları, tromboembolik hastalık öyküleri ve aldıkları tedavinin sorgulanmasını takiben, rutin biyokimyasal tetkikler (açlık kan şekeri, üre, kreatinin, kan elektrolitleri, SGOT, SGPT, CPK, LDH, bilirubinler, total protein, albumin), hematolojik parametreler (tam kan sayımı, protrombin zamanı, aPTT, fibrinojen, ATIII, PC, PS, APC rezistansı oranı) açısından değerlendirildiler. Fizik muayene dışında DVT tanısı için Doppler ultrasonografi ve D-dimer testleri kullanıldı.

Laboratuvar Yöntemleri: Tam kan sayımı Coulter STKS cihazı ile, fibrinojen, PTZ, aPTT testleri ACL 200 koagülometre (ACL Coagulation Systems.Instrumentation Laboratory

SpA-Viale Monza 33-20/28, Milano, Italy) ile kalsiyum tromboplastin kullanılarak nefelometrik olarak ölçüldü. Normal plazma değerleri fibrinojen için 200-400mg/dl, PTZ için 10.7-13.0 dakika ve aPTT için 28-32 dakika olarak kabul edildi.

Tablo-4: Hasta ve Kontrol Grubunun Özellikleri

TEŞHİS	KADIN (n)	ERKEK (n)	TOPLAM (n)
Hasta grubu	11	30	41
Akciğer Karsinomu	-	10	10
Kolon Karsinomu	3	4	7
Mide Karsinomu	1	7	8
Over Karsinomu	4	-	4
Pankreas Karsinomu	-	1	1
Özefagus Karsinomu	-	1	1
Kemik Tümörü	-	1	1
Meme Karsinomu	2	-	2
Testis Karsinomu	-	3	3
Larinks Karsinomu	-	2	2
Mediastinal Seminom	-	1	1
Safra kesesi Karsinomu	1	-	1
Kontrol grubu	11	9	20
GENEL TOPLAM	22	39	61

Hasta ve kontrol grubu APC rezistansı ölçmek için; Purified APC (Diagnostica Stago 93600 Asnieres-Sur-Seine, France) 00828 seri numaralı kit ve çalışma prensipleri uygulandı. 9cc kan 1cc 0.1mol/L sodyum sitrat ile karıştırılıp 2000 devirde 20 dakika santrifüj edildi. Ayrılan plazma -20°C'de 1 ay saklandı. 37°C'de, donmuş plazma çözülerek 4 saat içinde çalışıldı. PCa/CaCl₂ ve CaCl₂ solüsyonu ısıtıldı. 100 mikrolitre plazma üzerine 100 mikrolitre aPTT solüsyonu eklenerek 5 dakika enkübe edildi. ACL 200 koagülometrede; 100 mikrolitre CaCl₂ eklenerek ve eklenmeden yerine PCa/CaCl₂ kullanılarak koagülasyon başlatıp pıhtılaşma süreleri kaydedildi. APC rezistansı oranı aşağıdaki şekilde hesaplandı.

$$\text{APC Rezistansı Oranı} = \frac{\text{Pıhtılaşma süresi (PCa/CaCl}_2\text{)}}{\text{Pıhtılaşma zamanı (CaCl}_2\text{)}}$$

APC rezistansı değerlendirilmesinde aPTT'nin normal sınırlar içerisinde olması gerekmektedir, çünkü aPTT intrinsek koagülasyon faktörlerinin yetmezliğinde ya da Lupus Antikoagülanı varlığında uzayabilmektedir. APC rezistansı oranı için ikiden düşük değerler pozitif olarak kabul edildi.

ATIII, ACL 200 otomatik koagülometre cihazı ile ölçüldü. Normal değerler %73-103 olarak değerlendirmeye alındı. PC ve PS testleri STA 4 cihazı ile çalışıldı. Test normal değerleri PC için %72-106, PS için %60-140'dır. PC, PS ve ATIII ölçüm sonuçları bu antikoagükanların % fonksiyonel aktivite değerleridir.

D-dimer testi, Sigma Diagnostic Accuclot D-dimer kitiyle latex aglutinasyon yöntemiyle semikantitatif olarak ölçülüp yapılan dilüsyon oranlarına göre değerlendirildi. Test sonuçları: 0 (negatif): 250ng/ml'nin altında

1 pozitif : 250-500ng/ml,

2 pozitif : 500-1000ng/ml,

3 pozitif : 1000-2000ng/ml

4 pozitif : 2000ng/ml'nin üzerindeki değerler olarak kabul edildi.

Çalışmada kullanılan testlerden D-dimer , rutin biyokimyasal testler ve Doppler ultrasonografi GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı ve Radyoloji Servisi'nde, diğer bütün testler GATA Çamlıca Hematoloji Laboratuvarı'nda çalışıldı.

Derin ven trombozu tanısında doppler ultrasonografi kullanmamızın nedeni; hızlı uygulanabilen, tekrarlanabilir, non invazif bir test olması yanında, %6 yalancı pozitiflik ve %6 yalancı negatiflik gibi düşük yanlışma oranının olmasıdır. D-dimer bir fibrin yıkım ürünü olup tromboz için %90-96 duyarlılık ve %45-75 özgüllük oranına sahiptir. D-dimer testinin kullanılabilirliğini artıran bir diğer neden ise yüksek negatif prediktiviteye (%98) sahip olmasıdır (4, 7, 71).

İstatistiksel Analiz: Çalışmanın istatistiksel değerlendirilmesinde, SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 11.0 bilgisayar programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testiyle, varyansların homojenliği Levene's test ile karşılaştırılıp, sonuçların ilişkisi için Student t testi ve Mann Whitney U testi uygulandı. Artan değişkenler arasındaki farklılıklar Chi-square, ordinal verilerin ilişkisi de Chi-square ve Kendall's Tau-b ile değerlendirildi. $p < 0,05$ istatistiksel anlamlı farklılık olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 41 solid tümörlü hasta ile 20 kişilik sağlıklı kontrol grubu alındı. Hasta grubunda kadın/erkek oranı 11/30, kontrol grubunda 11/9'dur. Yaş ortalamaları hasta ve kontrol grubunda sırasıyla 57 ± 18 , 56 ± 13 olarak bulunmuş olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Hastalardaki solid tümörlerin çoğunluğunu akciğer, mide ve kolon karsinomları oluşturmaktadır (Tablo-4). Hastaların 15'i evre 3, 25'i evre 4, 1'i erken evre olmasının yanında testis karsinomu olan 3 hasta (kemoterapi öncesi evre 4 kabul edilmiş) kemoterapi sonrasında tam remisyonda kabul edilmiştir. Kontrol ve hasta grubunun laboratuvar ve demografik özellikleri sırasıyla Tablo-5 ve Tablo-6'da verilmiştir.

Alt ekstremitelerin doppler ultrasonografik incelemesi sonucunda 2 (%5) kanserli hastada rekanalize derin ven trombozu tespit edilirken kontrol grubunda DVT tespit edilmedi. DVT tespit edilen hasta sayısının yetersizliği nedeniyle, oluşan derin ven trombozunun doğal antikoagülan ve APC rezistansı ile ilişkisi istatistiksel olarak değerlendirilememiştir.

Tablo-5: Kontrol Grubunun Laboratuvar ve Demografik Özellikleri

No	İsim	Yaş	Sex	Ptz	aPTT	Fibrinojen	PC	PS	ATIII	APCR	Plt.	D-dimer	Doppler
01	MT	67	K	11.6	30.4	286,0	76,0	87,0	101	2.0	156,0	0	NEGATİF
02	AI	72	E	12.1	29.6	413,0	83,0	110,0	105	2.2	216,0	0	NEGATİF
03	UÇ	63	K	12.6	30.5	281,0	101,0	123,0	84	2.6	183,0	0	NEGATİF
04	AÖ	72	E	11.7	28.1	218,0	113,0	150,0	150	2.0	153,0	1	NEGATİF
05	ÜA	49	K	10.4	27.7	334,0	83.7	150,0	88	2.3	271,0	1	NEGATİF
06	EA	66	E	11.5	31.1	282,0	50.2	81.6	121	2.2	187,0	0	NEGATİF
07	EB	45	K	11.6	32.6	392,0	136.3	102.0	112	1.7	254,0	0	NEGATİF
08	HÇ	71	K	12.2	29.4	187,0	127,0	69.9	134	2.7	222,0	0	NEGATİF
09	ZM	54	K	12.7	28.8	404,0	67.2	130.0	143	2.4	198,0	0	NEGATİF
10	EÖ	48	K	13.2	31.2	354,0	87.1	114.8	106	2.8	186,0	0	NEGATİF
11	JY	42	K	13.7	29.5	301,0	135,0	67.6	147	3.1	154,0	0	NEGATİF
12	EB	53	E	12.8	30.0	276,0	121,0	82.0	98	2.9	132,0	0	NEGATİF
13	AK	50	E	10.8	30.4	220,0	76.8	88.0	88	2.6	203,0	0	NEGATİF
14	MK	39	K	11.1	33.1	472,0	82.4	94.2	75	2.7	217,0	0	NEGATİF
15	HÇ	21	E	11.7	29.7	512,0	145,0	116.0	64	2.1	178,0	1	NEGATİF
16	KT	54	K	11.6	27.2	251,0	150,0	87.9	78	2.9	332,0	0	NEGATİF
17	EÖ	65	E	11.3	27.5	532,0	150,0	101.1	119	3.2	298,0	1	NEGATİF
18	DS	59	E	11.4	26.9	469,0	128,0	73.6	150	2.3	412,0	0	NEGATİF
19	AK	56	K	12.3	31.1	228,0	76,0	86.5	110	2.2	265,0	0	NEGATİF
20	TA	74	K	12.2	30.4	252,0	42.7	58.9	100	2.0	164,0	0	NEGATİF

Tablo-6: Çalışma Grubunun Laboratuvar ve Demografik Özellikleri

No	İsim	Tümör tipi	Yaş	Sex	Ptz	aPTT	Fibr.	PC	PS	ATIII	APCR	Plt.	D-d	Dopp
01	S.G.	Kolon	21	E	13.8	31.8	319,0	83.9	66.7	113	2.7	269,0	0	NEG
02	E.D.	Akciğer	61	E	11.8	31.1	1271,0	81.4	56.4	108	1.7	411,0	1	NEG
03	R.Ç.	Osteosarkom	21	E	12.4	30.8	686,0	29.5	43.3	102	1.1	223,0	1	POZ
04	F.E.	Akciğer	54	E	12.5	27.3	640,0	103.5	34.4	124	1.3	32,0	1	NEG
05	D.S.	Rektum	69	K	11.1	30.6	681,0	91.8	36.8	108	1.7	287,0	4	NEG
06	R.Ö.	Kolon	76	K	11.9	31.8	718,0	56.9	46.7	119	2.0	314,0	1	NEG
07	T.Ö.	Akciğer	62	E	12.9	32.3	1012,0	34.6	30.3	98	1.7	285,0	0	NEG
08	F.U.	Mide	47	E	12.6	31.3	804,0	4.3	21.9	128	1.2	1372,0	2	NEG
09	Ş.Y.	Kolon	48	E	11.7	23.5	823,0	79.2	9.2	12	1.5	625,0	0	POZ
10	L.Ö.	Akciğer	75	E	14.1	30.9	826,0	29.5	35.4	88	1.7	339,0	2	NEG
11	M.D.	Mide	69	E	12.9	35.7	717,0	65.8	30.4	84	2.2	340,0	1	NEG
12	İ.A.	Rektum	56	E	11.3	26.5	454,0	36.2	41.8	137	1.0	161,0	1	NEG
13	Z.D.	Kolon	60	K	12.4	26.8	497,0	22.9	16.7	110	1.6	349,0	1	NEG
14	E.S.	Akciğer	61	E	13.2	34.9	849,0	29.5	34.5	99	1.8	651,0	0	NEG
15	E.E.	Rektum	62	E	11.6	39.8	584,0	27.1	25.4	67	2.0	164,0	1	NEG
16	N.Ç.	Akciğer	64	E	12.1	30.4	513,0	11.4	32.1	86	1.3	276,0	0	NEG
17	B.C.	Mide	65	E	14.6	29.3	310,0	23.3	26.9	67	2.0	332,0	3	NEG
18	C.A.	Mide	72	E	13.5	29.4	583,0	42.8	55.7	97	1.7	397,0	1	NEG
19	N.T.	Over	73	K	13.1	26.9	542,0	29.5	29.5	99	2.1	216,0	3	NEG
20	E.T.	Over	64	K	11.6	26.6	343,0	64.4	35.7	108	1.3	246,0	3	NEG
21	S.S.	Akciğer	78	E	11.8	32.3	676,0	66.4	49.2	131	1.4	258,0	3	NEG
22	N.B.	Over	73	K	10.8	26.6	571,0	43.0	40.7	132	1.5	266,0	3	NEG
23	M.T.	Mide	63	E	15.6	32.8	1027,0	39.9	47.4	64	2.4	305,0	2	NEG
24	İ.O.	Akciğer	72	E	13.5	29.9	578,0	33.6	77.3	88	1.5	381,0	1	NEG
25	K.V.	Meme	68	K	12.3	28.6	500,0	25.3	43.8	102	1.5	88,0	4	NEG
26	G.E.	Testis	23	E	11.6	29.2	208,0	29.5	28.2	144	2.3	189,0	0	NEG
27	Ö.N.	Mide	67	E	12.5	29.0	443,0	84.5	73.7	75	2.4	186,0	3	NEG
28	E.K.	Akciğer	66	E	11.6	27.9	632,0	56.7	83.3	112	2.0	332,0	0	NEG
29	E.İ.	Testis	21	E	11.3	28.5	239,0	48.8	57.1	132	2.1	306,0	0	NEG
30	E.A.	Over	41	E	12.5	24.1	511,0	75.4	52.9	99	1.7	340,0	4	NEG
31	A.A.	Larinx	73	E	12.5	26.1	610,0	36.9	50.9	89	2.0	360,0	1	NEG
32	D.T.	Özofagus	21	E	13.2	27.7	716,0	63.8	55.9	115	2.1	206,0	1	NEG
33	G.E.	Safra kesesi	56	K	14.4	27.9	280,0	25.3	80.7	44	2.0	432,0	3	NEG
34	E.D.	Mide	72	K	12.5	28.2	350,0	96.6	101,0	117	1.7	112,0	1	NEG
35	B.T.	Pankreas	71	E	14.5	26.2	807,0	90.8	76,0	80	2.1	929,0	2	NEG
36	H.Ç.	Meme	68	K	12.1	29.3	656,0	63.5	65.8	63	2.1	263,0	0	NEG
37	O.B.	Akciğer	68	E	12.7	30.2	547,0	49.8	56.9	92	1.9	529,0	1	NEG
38	M.P.	Mide	67	E	11.6	27.1	389,0	64,0	97.3	130	2.0	332,0	0	NEG
39	E.B.	Seminom	20	E	10.8	26.4	325,0	87.9	90.6	111	2.9	366,0	0	NEG
40	N.T.	Larinx	52	E	11.2	25.1	484,0	38.2	64.4	138	1.8	368,0	0	NEG
41	B.B.	Testis	20	E	12.5	29.6	293,0	110,0	116,0	104	2.2	63,0	0	NEG

plt: platelet, D-d: D- dimer, fibr: fibrinojen, Dopp: doppler ultrasonografi

Tablo-7: Grupların Yaş ve Koagülasyon Parametrelerinin Karşılaştırılması

Parametre (ortalama±SD)	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	T	P
YAŞ (yıl)	57,07±18,40	56,00±13,41	1.25	>0.05
PTZ (dakika)	12,50±1,10	11,93±0,81	2.09	<0.05
APTT (dakika)	29,25±3,17	29,76±1,70	-0.81	>0.05
FİBRİNOJEN (mg/dl)	585,71±229,34	333,20±104,69	4.68	<0.001
PC (%)	53,11±27,10	101,57±33,41	-6.07	<0.001
PS (%)	51,6±24,36	98,71±25,81	-6.80	<0.001
APCR (oranı)	1,75±0,38	2,44±0,42	-6.35	<0.001
PLTμL (x1000)	339,02±231,02	219,05±69,30	3.06	<0.001
ATIII (%)	100,39±27,38	108,65±25,93	-1.13	>0.05

Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar ve demografik özellikleri karşılaştırıldığında; PTZ, fibrinojen ve trombosit sayısının hasta grubunda anlamlı olarak yüksek, PC, PS değerlerinin ve APC rezistansı oranının hasta grubunda anlamlı olarak düşük, yaş, aPTT ve ATIII değerlerinde ise anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (Tablo-7). Hastaların 30 (%73)'ünde PC eksikliği, 29 (%70)'unda PS eksikliği ve ancak 6 (%15)'sinde ATIII eksikliği bulunmuştur.

Hasta grubunda D-dimer, 28 (%68) hastada pozitif (+1:%34, +2:%10, +3:%17,+4:%7), kontrol grubunda ise 4 (%20) hastada pozitif (+1:%100) bulunmuştur. Ölçülen D-dimer değeri 500ng/ml'nin üzeri kuvvetli pozitiflik olarak kabul edildiğinde, 14 (%34) hastada D-dimer kuvvetli pozitif bulunmuşken, kontrol grubunun hiçbirinde kuvvetli pozitif değer bulunmamıştır.

Kanserli hastalar kendi aralarında erken evre ve kemoterapiye tam yanıt alınmış hastalar (266 ± 52.6) ile ileri evre hastalar (620 ± 213) olarak karşılaştırıldığında, ileri evre hastalarda fibrinojen düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$).

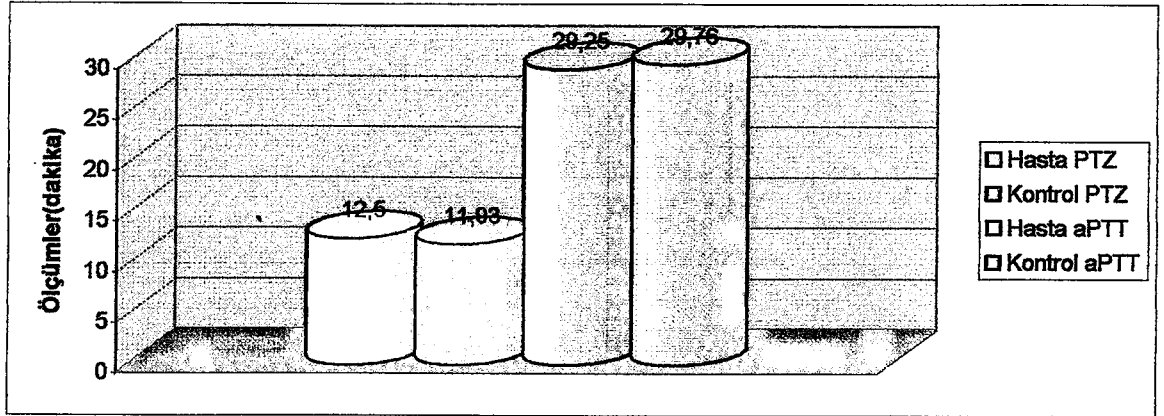
Hasta ve kontrol gruplarının D-dimer pozitifliğine göre koagülasyon parametreleri incelenmiş olup sonuçları Tablo-8’de gösterilmiştir. Bu tabloda da görüleceği gibi hastalar D-dimer pozitifliğine göre karşılaştırıldığında; D-dimer pozitif olan hastaların yaşları D-dimer negatiflerden yüksek ($p < 0,05$), PS değeri ise D-dimer pozitiflerde anlamlı olarak düşüktür ($p < 0,05$). Diğer koagülasyon parametreleri için, D-dimer pozitifliğine göre anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p > 0,05$).

Tablo-8:Hasta ve Kontrol Grubunun D-dimer Pozitifliğine Göre Koagülasyon Parametreleri

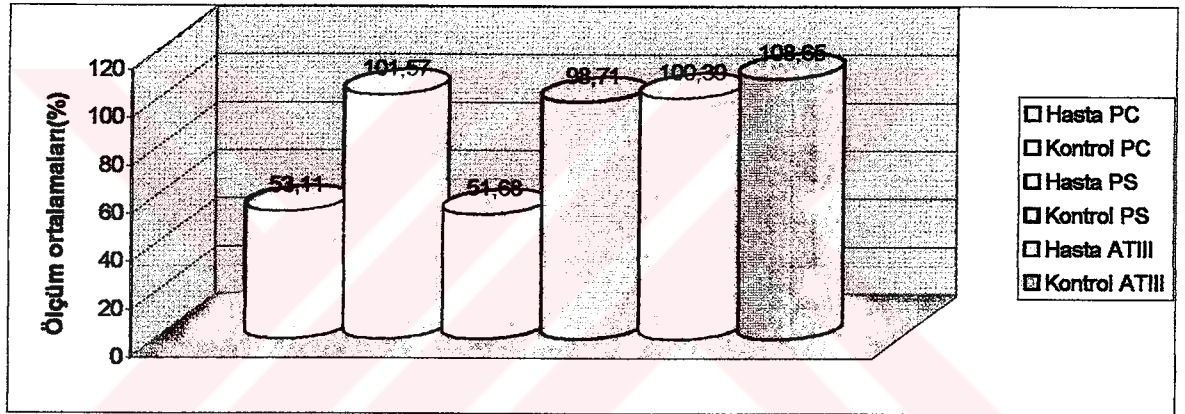
TANI	D-dimer	Yaş	PTZ	aPTT	Fibrinojen	PC	PS	ATIII	APCR	PLT
hasta	<i>Negatif (n=13)</i>	45,6	12,0	28,8	518,6	56,7	59,7	103,2	1,9	332,7
	$\pm$ SD	21,0	0,9	3,1	257,9	28,3	31,6	35,3	0,5	157,5
	<i>Pozitif (n=28)</i>	62,4	12,7	29,4	616,9	51,4	48,0	99,1	1,7	342,0
	$\pm$ SD	14,6	1,1	3,2	212,6	26,9	19,7	23,0	0,3	260,8
	<i>Toplam (41)</i>	57,1	12,5	29,3	585,7	53,1	51,7	100,4	1,7	339,0
	$\pm$ SD	18,4	1,1	3,2	229,3	27,1	24,4	27,1	0,4	231,0
kontrol	<i>Negatif (16)</i>	57,1	12,1	30,1	316,8	96,2	91,1	109,5	2,5	217,6
	$\pm$ SD	10,9	0,8	1,6	89,1	32,7	20,3	23,8	0,4	71,3
	<i>Pozitif (4)</i>	51,8	11,3	28,3	399,0	122,9	129,3	105,3	2,4	225,0
	$\pm$ SD	22,6	0,6	1,0	149,9	30,9	24,7	37,4	0,6	70,3
	<i>Toplam (20)</i>	56,0	11,9	29,8	333,2	101,6	98,7	108,7	2,4	219,1
	$\pm$ SD	13,4	0,8	1,7	104,7	33,4	25,8	25,9	0,4	69,3
P değeri *		0,01	0,39	0,91	0,23	0,8	0,03	0,3	0,4	0,76

* D-dimer pozitif ile D-dimer negatif kanserli hastaların karşılaştırılması

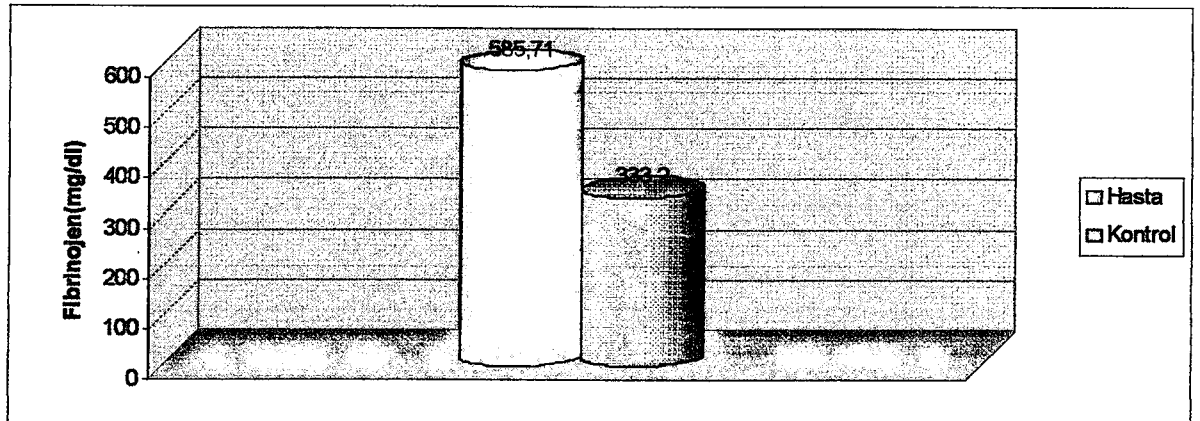
Hasta ve kontrol grubunun PTZ, aPTT, PC, PS, ATIII, fibrinojen ve APC rezistansı değerlerinin kıyaslaması Şekil-11,12,13,14’te gösterilmiştir. Kanserli hastalarda ileri evre ile erken evre hastaların fibrinojen değerlerinin karşılaştırılması Şekil-15’te gösterilmiştir.



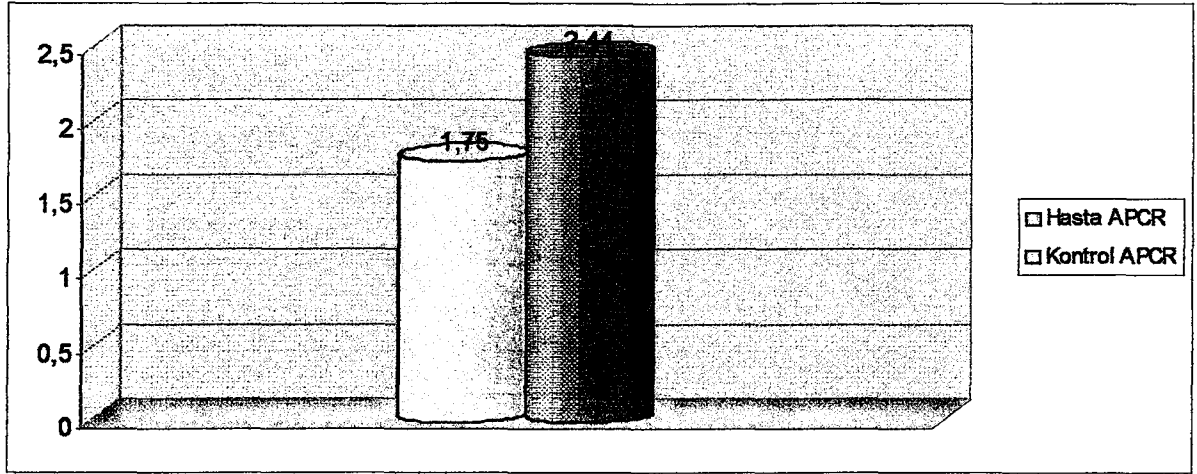
Şekil-11: Hasta ve Kontrol Grubu PTZ ve aPTT Değerleri



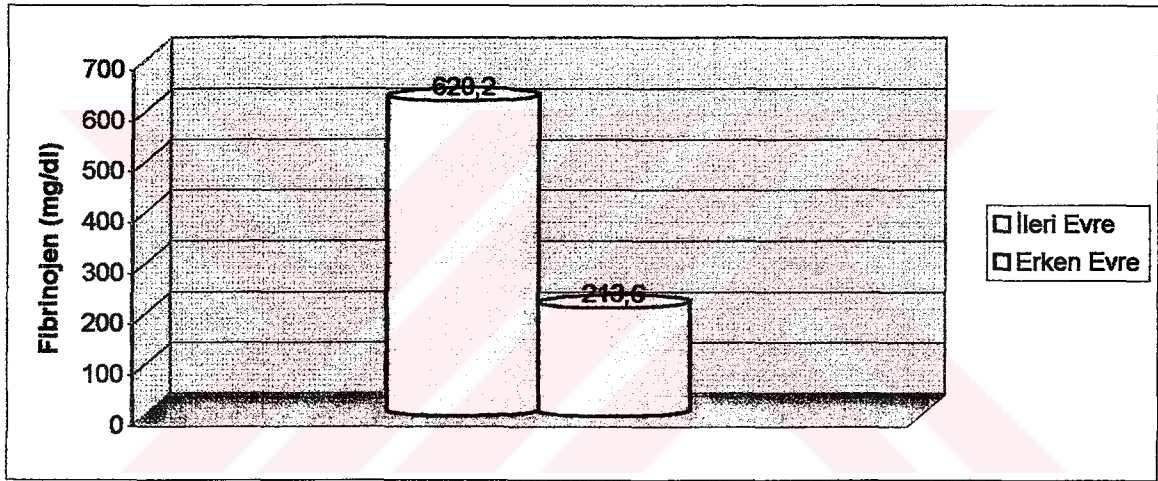
Şekil-12: Hasta ve Kontrol Grubu PC, PS ve ATIII Sonuçları



Şekil-13 Hasta ve Kontrol Grubu Fibrinojen Değerleri



Şekil-14: Hasta ve Kontrol Grubu APC Rezistansı Oranları



Şekil-15: Erken Evre ile İleri Evre Kanser Olgularının Fibrinojen Değerleri

TARTIŞMA

Hemostatik mekanizmalar aracılığıyla kontrolsüz kanama ve uygunsuz pıhtılaşmalar engellenmektedir. Patolojik olaylar sonucu dolaşımda istenmeyen pıhtı oluşumuna tromboz, kişinin sahip olmaması gereken tromboz riskine ise hiperkoagülabilité denir. Kansere ile hiperkoagülabilitenin birlikteliği yüzyılı aşkın zamandır araştırmacıların dikkatini çekmiş ve konuyla ilgili birçok teori öne sürülmüştür. Ancak bu birlikteliğin temelini oluşturan patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

Kanser hastaları dışındaki hiperkoagülabiliteli hastalarda doğal antikoagülan eksikliği ve APC rezistansı prokoagülan nedenlerden sayılırken kanser hastaları için bu durum açık değildir. Kanserli hastaların %50'sinde ve metastatik kanserli hastaların ise %95'inde çeşitli hemostatik anormalliklerin saptandığı bildirilmiştir (26, 49).

Kanser hastalarında mortalitenin en önemli ikinci sebebi olarak gösterilen tromboembolik olayları önceden tahmin edip tedavi edebilmek kansere bağlı mortalite ve morbiditenin önlenmesinde çok önemli bir adım olarak kabul edilmektedir (1, 60). Çalışmamızda, bu amaca yol gösterici olmak maksadıyla solid kanserli 41 hastada oluşan koagülasyon bozukluklarını ve bu bozuklukların temelinde yer aldığı düşünülen doğal antikoagülan eksikliği ve APC rezistansının değerlendirilmesi yapılmıştır.

Edward's ve arkadaşları 431 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada koagülasyonun kanserli birçok hastada subklinik olarak aktif olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmalarında araştırmacılar fibrinopeptid A ve fibrinojen düzeyi ile platelet sayımlarını yüksek bulmuşlar ve özellikle ileri evre kanseri olan ve terminal dönemdeki hastalarda trombosit ve fibrinojen düzeylerinin daha da arttığını, bu hastalara uygulanan antikoagülan tedavinin (heparin ya da heparin + warfarin) fibrinopeptid A düzeyini düşürdüğünü ancak fibrinojen, platelet ve euglobin pıhtı erime zamanı testlerini ise etkilemediğini göstermişlerdir (16).

Di Micco ve arkadaşlarının 11 metastatik olmayan mide kanseri ve 20 sağlıklı kontrol grubundan oluşturdukları çalışmada, mide karsinomlu hastalarda kontrol grubundan fibrinojen, protrombin F₁₊₂, plazma D-dimer ve t-PA düzeyini anlamlı ölçüde yüksek, pıhtı erime zamanını hızlanmış olarak bulmuşlardır. Sonuç olarak metastatik olmayan mide kanserlilerde trombin oluşumu ve fibrinojen yüksekliğinin birlikteliği durumunda trombotik olayların arttığı sonucuna varmışlardır (12).

Brugarolas ve arkadaşları 1961 kanserli hasta üzerinde yaptıkları çalışma sonucunda squamoz hücreli karsinom, Hodgkin hastalığı, renal hücreli karsinom ve testis karsinomunda en yüksek fibrinojen düzeylerini saptamışlar ve fibrinojen düzeyinin tümör progresyonu ile birlikte arttığını belirtmişlerdir. Aynı çalışmada kolon, rektum, meme ve akciğer karsinomlarında fibrinojen düzeyi ile hastalığın evresinin paralellik gösterdiği sonucuna varmışlardır (8).

Liu ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada; 43 solid tümörlü hastanın kemoterapi ya da radyoterapi yapılmadan ve yapıldıktan sonra ölçülen fibrinojen düzeylerini karşılaştırmışlardır. Artmış fibrinojen düzeyinin tedavi sonrasında hastalığın rekürrens ve metastazı için bir belirteç olarak kullanılabileceğini, tedaviye yanıt ve prognoz tahmininde önemli bir yere sahip olduğunu iddia etmişlerdir (45).

Yamamura 95 mide kanserli hastanın ameliyat öncesi ve sonrası koagülasyon ve fibrinolizis parametrelerini karşılaştırmıştır. Bu çalışmada trombosit, fibrinojen, plazminojen ve FDP düzeyleri yüksek bulunurken, alfa 2-makroglobulin ve ATIII düzeyleri düşük bulunmuş, kanser evresi ilerledikçe alfa 2-makroglobulin ve ATIII düzeylerindeki düşüşün belirginleştiği tespit edilmiştir. Aynı çalışmada kanser dokusu içindeki fibrin birikimini skiröz kanser tipinde gözlenmezken medüller tipte belirgin olarak artmış bulunmuştur. Ameliyatla midenin tam rezeksiyonu sonucu bütün hematolojik bozuklukların normale geldiği tespit edilmiştir. Ancak rezidü kanser dokusu kalanlarda FDP'nin aşırı arttığı ve bu hastalarda DIC geliştiği gözlenmiş ve DIC gelişiminin rezidü kanser dokusuna bağlı olduğu sonucuna varılmıştır (72).

Bizim çalışmamızda, çalışmaya alınan hastaların kanser evreleri ileri evre (evre 3 ve evre 4 ağırlıklı) olup, fibrinojen düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Hastalık evrelerinin ileri evre olmasına paralel fibrinojen düzeyinin yüksekliği literatür ile uyumlu bulunmuştur (8, 12, 16, 45, 72). Ancak fibrinojen düzeyindeki artışın nedeni tam olarak bilinmemektedir. Tümör ve immün hücreler tarafından salınan sitokinlerin uyarımı sonucu karaciğerden fibrinojen sentezinin arttığı düşünülmektedir. Çalışmamızda erken evre ve ileri evre kanserli hastalar karşılaştırıldığında, ileri evre kenserlilerde fibrinojen düzeyinin erken evre kanserli hastalardan anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Maligniteli hastalarda trombositoz %30-60 oranında bildirilirken, trombositopeninin ancak %4-11 oranında saptandığı bildirilmiştir (65). Hastalığın ilerlemesiyle trombosit

sayısının arttığı bilinmektedir. Kanserli hastalarda görülen trombositoz genellikle tedavi gerektirmez. Trombositoz primer hastalığın tedavi edilmesiyle geriler ve nadiren $1.000.000\mu\text{l}/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde ölçümler bulunabilir.

Trombosit sayısındaki artış tümör hücrelerinden salınan büyüme faktörleri ve hormonlara bağlı olabileceği gibi tümöre karşı vücudun gösterdiği özgün olmayan bir reaksiyon olabileceği de düşünülmektedir (59). Çalışmamızda trombosit sayısı kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Sadece bir hastada trombosit sayısı $1.000.000\mu\text{l}/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde tespit edilirken, 3 hastada (%7) ise trombositopeni tespit edilmiştir.

Gouin-Thibault yaptığı bir araştırmada kanser hastalarının %90'ından fazlasında rutin kan testleri ile tespit edilebilen hiperkoagülabilité lehine yorumlanabilecek koagülasyon bozukluğu olduğunu iddia etmiştir. Ayrıca koagülasyon aktivasyonunun özgün belirteci kabul edilen fibrinopeptid A, protrombin fragman 1+2, TAT kompleks ve D-dimer testlerinin kanserli hastalarda yükseldiğini göstermiştir. Bu nedenle kanserli hastalarda tromboz riskinin arttığı düşünülen hiperkoagülabilité belirteçlerinin pozitif olduğu durumlarda, santral venöz kateter uygulanması, cerrahi ve kemoterapi gibi tromboz riskini artıran durumların da varlığında, ayarlanmış dozlarda standart heparin ya da düşük molekül ağırlıklı heparin ile profilaksi önerilmektedir (26, 40, 61).

Bizim çalışmamızda hastaların ancak 2 (%5)'sinde doppler ultrasound ile tromboz tespit edilebilirken, 32 (%79)'sinde fibrinojen yüksekliği, 14 (%34)'ünde D-dimer kuvvetli pozitifliği, 30 (%73)'ünde PC ve 29 (%70)'ünde PS ve 6 (%15)'sında ATIII düzeylerinde azalma tespit edilmiştir. Bu bulgular literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak kanser hastalarının hiperkoagülabilitéye sahip olduğunu ve tromboz için yüksek risk taşıdığını düşündürmekle beraber tromboz oluşumunda doğal antikoagülan düşüklüğü ve APC rezistansının yeri henüz netlik kazanmamıştır (12, 26, 40, 61).

Haim ve arkadaşları venöz trombozlu kanser hastaları (n=55), venöz trombozu olmayan kanser hastaları (n=58), kansersiz venöz trombozlu hastalar (n=54) ve sağlıklı kontrol (n=56) gruplarından oluşturdukları bir çalışmada; aktive protein C resistansı görülen hasta yüzdelerini sırasıyla; %54, %17, %19 ve %0 olarak tespit etmişlerdir. Faktör V Leiden mutasyonu ise sırasıyla; %2, %7, %33 ve %4 olarak tespit edilmiş. Bu çalışma göstermiştir ki faktör V Leiden, kanserli hastaların derin ven trombozu için risk faktörü değildir ve APC

rezistansı, kanser hastalarında görülen derin ven trombozuyla yüksek oranda birliktelik gösterir (29).

Green ve arkadaşlarının yaptığı solid kanserli 39 vakalık bir çalışmada; fibrinojen, D-dimer, protrombin F_{1+2} , faktör VIII düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak kanserli hastalarda yüksek, ATIII, PC, PS ise benzer bulunmuştur. Hastalarda %13 oranında APC rezistansı tespit edilmesine rağmen Leiden mutasyonu %2 oranında tespit edilmiş ve APC rezistansı ile Leiden mutasyonu arasında ilişki bulunamamıştır. Bu çalışma ile araştırmacılar artmış faktör VIII ve fibrinojen düzeylerinin, trombozun önceden tahmin edilmesinde yararlı olmadığını belirtmişlerdir (27).

De Lucia ve arkadaşları ilerlemiş gastrointestinal kanserli 20 hasta ve 84 gönüllü kontrol grubundan oluşturdukları bir çalışmada; fibrinojen, D-dimer ve protrombin F_{1+2} 'yi yüksek, t-PA'nü ise kontrol grubundan düşük bulmuşlardır. APC rezistansı hastalarda (%55) kontrol grubundan (%2) anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır ($p<0.0001$). APC rezistansı olan hastalarda protrombin F_{1+2} düzeyi daha yüksek bulunmuştur. Kanser hastalarında APC rezistansının yüksek prevalansı APC yolunda oluşmuş olası kazanılmış bir defekte bağlanmıştır (10).

Öztürk ve arkadaşlarının 52 ileri dönem kanserli ve 44 sağlıklı gönüllü kişiden oluşan kontrol grubunda yaptıkları çalışmada; fibrinojen, trombosit sayısı, protrombin zamanı, fibrin yıkım ürünleri kontrol grubuyla kıyaslandığında hasta grubunda anlamlı olarak artmış bulunmuştur. Yine aynı çalışmada aktive protein C rezistansı hasta grubunda (%25) kontrol grubuna (%6.8) kıyasla artmış olarak bulunurken plazminojen aktivatör inhibitör-1 düzeyinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Araştırmacılar kanserli hastalarda oluşan APC rezistansının FV Leiden Mutasyonu nedeniyle değil muhtemelen artmış FVIII ve antkardiyolipin antikorlarına bağlı olduğu görüşünü savunmuşlardır (52).

Bizim çalışmamızda 41 hastanın 22'sinde (%54) aktive protein C rezistansı tespit edilmiş olup kontrol grubuna (%5) göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Bizim çalışmamızdaki APC rezistansı görülen hastaların oranı literatürde bildirilen oranlara benzerdir (10, 29, 43).

Lindahl ve arkadaşları 21 pankreas karsinomlu hasta üzerinde yaptıkları çalışmada; C-Reaktif Protein (CRP)'de artış, hemoglobin ve albumin düzeyinde ise azalma saptamışlardır. ATIII, PC, PS ve TFPI düzeyinin özellikle hastalık evresi ilerleyip terminal döneme yaklaştığında düştüğünü göstermişlerdir (43).

Bizim çalışmamızda PC ve PS düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük ($p<0.001$), ATIII düzeyi ise benzer bulunmuştur ($p>0.05$). Bu bulgu, kanserli hastalarda doğal antikoagülanlardan bazılarının eksikliğinin olduğu iddiamızı desteklemektedir.

Bizim çalışmamızda Yamamura'nın çalışmasının ve diğer çalışmaların aksine ATIII düzeyinin normal bulunmasının sebebi tam olarak anlaşılamamış olmakla beraber muhtemelen çalışmadaki kanser tiplerinin farklılığı nedeniyle olabileceğini düşünüyoruz.

Kanserli hastalarda oluşan koagülopatik komplikasyonun etyolojisinde kemoterapi ve hormon tedavisinin de rolünün olduğu yönünde çalışmalar mevcuttur (51, 53, 69). Mitomycin ve cisplatin gibi kemoterapötik ajanların damar endotel hasarı ve platelet aktivasyonuna sebep olarak pıhtılaşmayı kolaylaştırdığı iddia edilmiştir (13).

Mitchell ve arkadaşlarının 26 akut lenfoblastik lösemili hasta ve 14 sağlıklı gönüllü kontrol üzerinde yaptıkları çalışmada, hasta grubunda endojen trombin yapımının arttığını ve L'Asparaginase kullanılanlarda ATIII eksikliğinin olduğunu ve bu tür hastalarda trombotik komplikasyonun sık olarak görülebileceğini belirtmişlerdir (48).

Bizim çalışmamızda hastaların hepsi kemoterapi aldığından kemoterapinin koagülasyonu artırıp arttırmadığı araştırılamamıştır.

Kanserli hastalarda mevcut olan tromboza yatkınlığın önceden tespit edilmesine yönelik çeşitli laboratuvar testleri önerilmiştir. Bunlar; artmış pıhtılaşma faktörleri, artmış fibrinojen/fibrin yıkım ürünleri, hiperfibrinojenemi ve trombositoz ile artmış koagülasyon aktivasyonunun özgün belirteçleri (Protrombin F_{1+2} , Fibrinopeptid A, TAT, D-dimer, vs.) olarak sayılabilir (19). Ancak bu tetkiklerden özellikle koagülasyonun özgün belirteçleri rutin kullanıma geçmemiştir. Çünkü, bu testler rutin hematoloji laboratuvarlarında yapılamamaktadır. Hiperkoagülabileteyi gösterecekler bile tromboz oluşumunu önceden tahmin etmemize yardımcı olacak ön belirteç olarak kabul edilmemişlerdir (25, 35).

Bernardi ve arkadaşları klinik olarak derin ven trombozu düşünülen 946 hasta üzerinde yaptıkları çalışma sonucunda; hastalara antikoagülan tedaviye başlamadan önce doppler ultrasonografi ile D-dimer testinin birlikte kullanımını önermişlerdir (7).

Çalışmamız sonucunda tespit ettiğimiz PC ve PS gibi doğal antikoagülanların düşüklüğü ve yüksek sıklıkta tespit edilen APC rezistansı'nın tromboz gelişimi açısından klinik önemi henüz netlik kazanmamıştır. Çünkü derin ven trombozu, hastalarımızın %5'inde tespit edilirken APC rezistansı %54'ünde, PC eksikliği %73'ünde, PS eksikliği %70'inde ve ATIII eksikliği %15'inde tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki derin ven trombozu tespit edilen

hasta sayısının yetersizliği nedeniyle doğal antikoagölan düzeyleri ve APC rezistansı'nın tromboz oluşumu açısından klinik önemine yönelik istatistiksel yorum yapılamamıştır.

Kanserli hastalarda gözlenen fibrinojen, trombosit, koagölasyon aktivasyon belirteçlerinin yüksekliği, bu hastalarda oluşan hiperkoagölabiliteyi göstermeleri yanında özellikle fibrinojen hastalığın tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde bir gösterge olarak kullanılabilir. Ancak bu bulgumuzun, daha geniş serilerle hastaların tedavi öncesi ve sonrası ile evrelerine göre randomize edildiği daha kapsamlı çalışmalarla desteklenmesi gerekir.



SONUÇLAR

1. Kanserli hastalarda fibrinojen, trombosit ve protrombin zamanı kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Trombositopeni ise 3 hastada (%7) tespit edilmiştir. Fibrinojen düzeyleri açısından ileri evre kanser hastaları ile evresi düşük veya remisyonda olan hastalar kıyaslandığında ileri evre kanseri olanlarda fibrinojen düzeyinin anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür ($p<0.05$).
2. PC, PS ve APC rezistansı oranı açısından hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında hasta grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0.001$). Hastaların 30 (%73)'unda PC, 29 (%70)'unda PS, 6 (%15)'sında ise ATIII eksikliği tespit edilmiştir.
3. ATIII ve aPTT açısından iki grup değerleri benzerdir ($p>0.05$).
4. Çalışmaya alınanların her iki alt ekstremitte doppler ultrasonografik incelemesinde hasta grubunda 2 (%5) kişide rekanalize derin ven trombozu saptanırken kontrol grubunda derin ven trombozuna rastlanmamıştır.
5. Hasta grubunda D-dimer toplam 28 (%68) hastada pozitifken (pozitiflik oranlarına bakıldığında; +1:%34, +2:%10, +3:%17, +4:%7) kontrol grubunda 4 (%20) kişide tespit edilmiş olup, +2 (500ng/ml) ve üzerindeki titrasyonlar kuvvetli pozitiflik olarak kabul edildiğinde hasta grubunda D-dimer pozitifliği %34'ken kontrol grubunda kuvvetli pozitif vakaya rastlanmamıştır ($p<0.001$) (Tablo-7 ve Tablo-8).
6. Hasta grubunda APC rezistansı oranı vakaların %54'ünde düşük bulunmuşken kontrol grubunun %5'inde düşük tespit edilmiştir (Şekil-14, Tablo-9).
7. Kanser hastaları D-dimer pozitifliğine göre demografik ve koagülasyon parametreleri açısından karşılaştırıldığında, D-dimer pozitif olanların yaşları D-dimer negatif olanlardan anlamlı olarak yüksek ($p<0.05$), PS ise D-dimer pozitif olanlarada anlamlı olarak düşük ($p<0.05$) tespit edilmiştir. Diğer koagülasyon parametrelerinde ise anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$).
8. Doppler ultrasonografi ile derin ven trombozu tespit edilen hastalar incelendiğinde; hastalardan birinde fibrinojen yüksek, PC, PS, APC rezistansı oranı düşük, D-dimer pozitif ve ATIII, aPTT ve trombosit normaldir. Diğer hastada ise, fibrinojen, trombosit yüksek, aPTT, PS, ATIII, APC rezistansı oranı düşük, D-dimer negatif ve PC düzeyi normal bulunmuştur.

ÖZET

Hiperkoagülabilitenin nedenleri arasında doğal antikoagülan düzeylerindeki düşüklük ve aktive protein C (APC) rezistansı da sayılmaktadır. Bu çalışmanın amacı kanserli olgularda hiperkoagülabilité ile doğal antikoagülan düzeyi ve APC rezistansı oranını araştırmaktır. Çalışma GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Onkoloji Servisi'nde takip ve tedavi edilen 41 solid kanserli hasta ile 20 sağlıklı kontrol grubunda yapılmıştır.

Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ortalamaları açısından (sırasıyla; 57 ± 18 , 56 ± 13) anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Çalışmaya alınan malignite olgularının çoğunluğunu akciğer, mide ve kalın barsak karsinomları oluşturmaktadır (hastalık oranları sırasıyla; %24.39, %19.51, %17.07).

Doppler ultrasound ile 2 (%5) hastada derin ven trombozu saptanırken, kontrol grubunda derin ven trombozu olgusuna rastlanmadı. Hasta grubunda protein C (PC) ($\%53\pm27$), kontrol grubundan ($\%101\pm33$) anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.001$). Protein S (PS) de hasta grubunda ($\%51\pm24$) kontrol grubundan ($\%98\pm25$) anlamlı olarak ($p<0.001$) düşük bulunurken, antitrombin III (ATIII) için anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$).

D-dimer düzeyleri hastalarda kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). D-dimer pozitif hastaların yaş ortalamaları D-dimer negatiflerden yüksek bulunurken, PS ölçümü D-dimer pozitiflerde düşük tespit edilmiştir ($p<0.05$).

Fibrinojen, trombosit ve protrombin zamanı ölçümleri hasta grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). İleri evre kanser olgularında fibrinojen düzeyinin düşük evreli kanser olgularından daha yüksek olduğu tespit edildi ($p<0.05$).

APC rezistansı oranı kanserli hastalarda (1.75 ± 0.38) kontrol grubundan (2.44 ± 0.42) anlamlı olarak ($p<0.001$) düşük tespit edildi. APC rezistansı, kanserli hastaların %54'ünde, kontrol grubunun ise %5'inde tespit edildi. İstatistiksel anlamlı olmamakla beraber derin ven trombozu tespit edilen her iki hastada da APC rezistansı saptanmıştır.

Sonuç olarak, kanserli hastalarda serum fibrinojen düzeyi ve trombosit sayımı yüksek, APC rezistansı oranı ile doğal antikoagülanlardan PC ve PS düşük, ATIII ise normal bulunmuştur. Koagülasyon aktivasyonunun özgün belirteçlerinden D-dimer kanserli hastalarda yüksek oranda pozitif bulunmuştur. Solid kanserli olgularda koagülasyon homeostazisinin bozulduğu sonucuna varılmıştır.

SUMMARY

COAGULATION DISORDERS , NATURAL ANTICOAGULANT LEVELS AND ACTIVATED PROTEIN-C RESISTANCE IN PATIENTS WITH SOLID CANCERS

Low natural anticoagulant levels and activated protein C (APC) resistance are accepted among causes of hypercoagulability. The aim of this study is to determine the relationship between hypercoagulability with the natural anticoagulant levels and APC resistance in cancer patients. This study was performed in 41 solid cancer patients and 20 healthy controls in Department of Oncology , GATA Haydarpaşa Training Hospital.

There were no difference in mean age between patient and control groups (57 ± 18 , 56 ± 13 ; respectively). The most of the patients, enrolled in the study had lung, gastric and colon malignancies (23.39%, 19.51%, 17.07%; respectively).

Deep vein thrombosis was observed in two (5%) patients, but none in the control group. Protein C (PC) was significantly lower in the patient group ($53\%\pm27$) than the control group ($101\%\pm33$) ($p<0.001$). Also protein S (PS) was lower in the patient group ($51\%\pm24$) than the control group ($98\%\pm25$) ($p<0.001$). There was not any significant difference between study and control groups for antithrombin III (ATIII) levels ($p<0.001$).

Compared to the control group , D-dimer levels were significantly higher in the cancer patients ($p<0.05$). The mean age of patients with D-dimer positivity was higher than the D-dimer- negative patients. PS levels were lower in the D-dimer-positive patients than the D-dimer-negative ones.

Compared to control ; serum fibrinogen, platelet and aPTT counts were significantly higher in patients with cancer ($p<0.05$). Fibrinogen levels in the patients with advanced stage cancer were higher than the early-stage ones.

APC resistance ratio were significantly lower in the cancer cases (1.75 ± 0.38), compared to the control group (2.44 ± 0.42) ($p<0.001$). When APC resistance were positive in 54% of the cancer cases, only 5% of the controls had APC resistance. Two patients with APC resistance had deep vein thrombosis .

Concludingly, in cancer patients, serum fibrinogen levels and platelet counts were higher, APC resistance and natural anticoagulants (PC and PS) were lower and ATIII level were similar, compared to healthy people . The mean level of D-dimer, a unique marker of activation of coagulation, was significantly higher in patients with cancer, compared to healthy controls. We concluded that, coagulation homeostasis was disturbed in cases with solid cancers.

KAYNAKLAR

1. Alatri, A., Carnovali, M., Prandoni, P.: Venous Thromboembolism and Neoplasms. *Ann. Ital. Med. Int.*, 15:156-65, 2000.
2. Balkwill, F., Burke, F., Talbot, D.: Evidence for Tumor Necrosis Factor/Cachectin Production in Cancer. *Lancet.*, 2:1229-32, 1987.
3. Bastounis, EA., Karayiannakis, AJ., Makri, GG., Alexiou, D., Papalambros, EL.: The Incidence of Occult Cancer in Patients with Deep Venous Thrombosis: a Prospective Study. *J.Int. Med.*, 239:153-56, 1996.
4. Bates, SM., Grand'Maison, A., Johnston, M., Naguit, I., Kovacs, MJ., Ginsberg, JS.: A Latex D-dimer Reliably Excludes Venous Thromboembolism. *Arch Intern Med.*, 161: 447-53, 2001.
5. Bauer, KA.: Hypercoagulability a New Cofactor in the Protein C Anticoagulant Pathway. *N. Engl. J. Med.*, 330:566-67,1994
6. Bedikian, A., Valdivieso, M., Luna, M., Bodey, GP.: Nonbacterial Thrombotic Endocarditis in Cancer Patients: Comparison of Charecteristics of Patients With and without Concomitant Disseminated Intravascular Coagulation. *Med. Pediatr. Oncol.*, 4: 149-57,1978.
7. Bernardi, E., Prandoni, P., Lensing, AW., Agnelli, G., Guazzaloca, G., Scannapieco, G., Piovela, F., Varleto, F., Tomasi, C., Moia, M.: D-dimer Testing as an Adjunct to Ultrasonography in Patients With Clinically Suspected Deep Vein Thrombosis: a Prospective Cohort Study. *BMJ.*, 17:1037-40, 1998.
8. Brogarolas, A., Elias, EG: Incidence of Hyperfibrinogenemia in1961 Patients with Cancer: *J Surg Oncol.*, 5:359-64, 1973.
9. Colman, EW., Hirsh, J., Marder, VJ., Salzman, EW.: The Epidemiology, Pathogenesis and Natural History of Venous Thorombosis. *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice:JB. Lippincott Company, Philadelphia,1275-96, 1993.*
10. De Lucia, D., De Vita, F., Orditura, M., Renis, V., Conte, M., di Grazia, M., Iacoviello, L., Donati, MB., Catalano, G.: Hypercoagulable State in Patient with Advenced Gastrointestinal Cancer: Evidence for Acquired Resistance to Activated Protein C. *Tumori.*, 83:948-52, 1997.

11. Deppisch, LM., Fayemi, AO.: Non-bacterial Thrombotic Endocarditis.: Clinicopathologic Correlations., *Am. Heart J.*, 92: 723-29, 1976.
12. Di Micco, P., Romano, M., Niglio, A., Nozzolillo, P., Federico, A., Petronella, P., Nunziata, L., Di Micco, B., Torella, R.: Alteration of Haemostasis in Non- Metastatic Gastric Cancer. *Dig Liver Dis.*, 33:546-50, 2001.
13. Doll, DC., Ringenberg, QS., Yarbrow, JW.: Vascular Toxicity With Antineoplastic Agents. *J Clin Oncology.*, 4: 1405-17, 1986.
14. Dosquet, C., Weil, D., Wautier, JL.: Cytokines and Thrombosis. *J Cardiovasc Pharmacol.*, 2:13-19, 1995.
15. Dvorak, HF., Colman, RW., Hirsh, J., Marder, VS., Salzman, EW.: Abnormalities of Hemostasis in Malignant Disease. In: *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*. JB Lippincott Company, Philadelphia, 1238-54, 1996.
16. Edward's, RL., Rickles, FR., Moritz, TE.: Abnormalities of Blood Coagulation Tests in Patients with Cancer. *Am. J. Clin. Pathol.*, 88:596-602, 1987.
17. Eichinger, S., Bauer, KA.: *Coagulopathic Complications of Cancer*. (Ed): Holland, JF., Frei, E. Bast, R., Kufe, DW., Pollock, RE., Weichselbaum, RR. *Cancer Medicine*. Fifth Edition. B.C. Decker Inc. Hamilton. Ontario. Canada., 2000. 2309-16.
18. Eikelboom, JW., Ivey, L., Ivey, J., Baker, RI.: Familial thrombophilia and prothrombin 20210A Mutation: Association With Increased Thrombin Generation and Unusual Thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis.*, 10:1-5, 1999.
19. Esmon, CT.: Protein C Biochemistry, Physiology and Clinical Implications. *Blood*, 62: 1155-58, 1983.
20. Esmon, NL., Owen, WG.: Isolation of a Membrane Bound Cofactor for Thrombin-Catalyzed Activation of Protein C. *J. Biol. Chem.*, 257: 859-64, 1982.
21. Fainoi, EM., Franchi, F., Asti, D., Sacchi, E., Bernardi, F., Manucci, PM.: Resistance Activated Protein C Nine Thrombophilic Families: Interference in a Protein S Functional Assay: *Thromb. Haemost.*, 70:1067-71, 1993.
22. Falanga, A., Rickles, FR.: Pathophysiology of the Thrombophilic State in the Cancer Patient. *Semin Thromb Hemost.*, 25:173-82, 1999.
23. Gailani, D., Brose, GJ Jr.: Factor XI Activation in a Revised Model of Blood Coagulation. *Science.*, 253:909-12, 1991.

24. Genest, JJ Jr., McNamara, JR., Upson B., Salem, DN.: Prevalance of Familial Hyperhomosisteinemia in Men With Premature Coronary Artery Disease. *Arterioscler. Throm.*, 11:1129-36, 1991.
25. Gouin-Thibault, I., Achkar, A., Samama, MM.: The Thrombophilic State in Cancer Patients. *Acta Haematol.*, 106:33-42, 2001.
26. Gouin-Thibault, I., Samama, MM.: Laboratory Diagnosis of the Thrombophilic State in Cancer Patients. *Semin Thromb Hemost.*, 25:167-72, 1999.
27. Green, D., Maliekal, K., Sushko, E., Akhtar, R., Soff, GA.: Activated Protein-C in Cancer Patients. *Haemostasis.*, 27:112-18, 1997.
28. Gümüşdiş, G., Kokuludağ, A., Çağırhan, S.: Venöz Tromboembolizmde Etyolojik Faktörler ve Patogenez. *I.Ege Dahiliye Tıp Günleri.*, 2002, 197-201
29. Haim, N., Lanir, N., Hoffman, R., Haim, A., Tsalik, M., Brenner, B.: Acquired Activated Protein C Resistance is Common in Cancer Patients and is Associated with Venous Thromboembolism. *Am J Med.*, 110:91-6, 2001.
30. Harrington, KJ., Bateman, AR., Syringos, KN., Rintoul, R., Bhidayasiri, R., McCormack, M.: Cancer-Related Thromboembolic Disease in Patients with Solid Tumors: a Retrospective Analysis. *Ann. Oncol.*, 8:669-73, 1997.
31. Hillen, HF.: thrombosis in the Cancer Patients. *Ann Oncol.*, 3:273-6, 2000.
32. Honegger, H., Anderson, N., Hewitt, LA., Tullis, JL.: Antithrombin III Profiles in Malignancy, Relationship Primary Tumors and Metastatic Sites., *Thromb. Haemost.*, 46: 500-3, 1981.
33. Hull, R., Pineo, GF.: Thrombosis and Cancer. In: *Disorders of Thrombosis*. WB Saunders Company, Philadelphia, 374-82, 1996.
34. Karpantkin, S., Pearlstein, E.: Role of Platelets in Human Tumor Cell Metastases: *Ann. Intern. Med.*, 95:636-64, 1981.
35. Kitchens, CS.: Concept of Hypercoagulability. A Review of Its Development, Clinical Applications and Recent Progress. *Semin. Thromb. Hemost.*, 11:293-315, 1985.
36. Koster, T., Rosendaal FR., de Ronde, H. : Leiden Thrombophilia Study: Venous Thrombosis Due to Poor Antikoagulant Response to Activated Protein C., *Lancet*, 342:1503-6, 1993.

37. Kyrle, PA., Minar, E., Hirschl, M., Bialonczyk, C., Stain, M., Schneider, B.: High Plasma Levels of Factor VIII and Risk of Recurrent Venous Thromboembolism. *N. Eng. J. Med.*, 343:457-62, 2000.
38. Laurence, JL.: Hemostasis: Hemorrhagic and Thrombotic Disorders. *Manual of Clinical Hematology*, (Ed.) Joseph, JM., Little Brown and Company, 349-79, 1995.
39. Lear, Z., Marek, Z.: Patway of Coagulation/ Fibrinolysis Activation in Malignancy: *Seminars in Thrombosis and Hemostasis.*, 18: 104-16, 1992.
40. Lee, AY., Levine, MN.: Management of Venous Thromboembolism in Cancer Patients. *Oncology (Huntingt)*. 14: 409-17, 421, 2000.
41. Levi, M., de Jonge, E., ten Cate, H.: Disseminated Intravascular Coagulation. *Ned. Tijdschr. Geneeskd.* 144:470-75, 2000.
42. Levine, M., Rickles, Fr., Kakkar, A.: Thrombosis in Cancer Patients. *American Society of Clinical Oncology*, 279-82, 1997.
43. Lindahl, AK., Odegaard, OR., Sandset, PM., Harbitz, TB.: Coagulation Inhibition and Activation in Pancreatic Cancer. Changes During Progressif Disease: *Cancer*, 70:2067-72, 1992.
44. Lip, GY., Chin, BS., Blann, AD.: Cancer and the Prothrombotic State. *Lancet Oncol.*, 3:27-34, 2002.
45. Liu, X., Wang, S., Wu, Z., Sun, W., Wan, W: Malignant Tumor and Hyperfibrinogenemia *Zhonhua Zhong Liu Za Zhi.*, 24:51-2, 2002.
46. Manucci, PM.: Markers of Hypercoagulability in Cancer Patients. *Haemostasis.*, 27: 25-31, 1997.
47. Mettlin, C., Jones, G., Gusberg, SB., Murphy, GP.: Defining and Updating the American Cancer Society Guidelines for the Cancer- Related Checkup: Prostate and Endometrial Cancers. *CA Cancer J Clin.* 43(1): 42-6, 1993.
48. Mitchell, L., Hoogendoorn, H., Giles, AR., Vegh, P., Andrew, M.: Increased Endogenous Thrombin Generation in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: Risk of Thrombotic Complications in L'Asparaginase- Induced Antithrombin III Deficiency. *Blood*, 83: 386-91, 1994.
49. Nand, S., Messmore, H.: Hemostasis in Malignancy, *Am. J. Hematol.*, 35:45-55, 1990.

50. Naschitz, JE., Yeshurun, D., Abrahamson, J.: Incidence and Diagnostic Significance of Paraneoplastic Thoromboembolism Disorders. A Survey from a Community Hospital. *Int. Angiol.*, 8: 28-31, 1989.
51. Nicolson, GL., Custead, SE.: Effects of Chemotherapeutic Drugs on Platelets and Metastatic Tumor Cell- Endothelial Cell Interactions as a Model for Assessing Vascular Endothelial Integrity. *Cancer Res.*, 45:331-6, 1985.
52. Öztürk, A., Kandemir, EG., Yaylacı, M., Üskent, N.: Malignitede Aktive Protein C Rezistansı ve Hemostatik Denge. *Türk Onkoloji Dergisi*, 1:24-6, 1997.
53. Piccioli, A., Prandoni, P., Ewenstein, BM., Goldhaber, SZ.: Cancer and Venous Thromboembolizm. *Am Heart J.*, 132:850-5, 1996.
54. Prandoni, P., Lensing, AWA., Buller, HR., Cogo, A., Prins, MH., Cattelan, AM.: Deep Vein Thrombosis and the Incidence of Subsequent Symptomatic Cancer. *N. Engl. J. Med.*, 327: 1128-33, 1992.
55. Prandoni, P., Piccioli, A.: Venous Thromboembolism and Cancer: a Two-Way Clinical Association. *Bioscience*, 2:12-20, 1997.
56. Rapaport, SI.: Blood Coagulation and Its Alternatives in Hemorrhagic and Thrombotic Disorders. *West. J. Med.*, 158:153-61, 1993.
57. Rodeghiero, F., Mannuci, PM., Vigano, PM.: Liver Dysfunction Rather Than Intravascular Coagulation as the Main Cause of Low Protein C and Antithrombin III in Akut Leukemia., *Blood*, 63:965-69, 1984.
58. Rucinska, M., Gacko, M., Skrzydlewski, Z.: Tissue Factor Patway Inhibitor (TFPI) and Its Role in Pathology. *Postepy Hig Med Dosw.*, 51: 421-30, 1997.
59. Saito, H.: Paraneoplastic Syndrome Hematologic Abnormalities. *Gan To Kagaku Ryoho.*, 18:337-42, 1991.
60. Sallah, S., Ahmad, O., Kaiser, HE.: Pathogenesis of Thrombotic Disorders in Patient with Cancer. *In. Vivo.*, 14: 251-53, 2000.
61. Scates, SM.:Diagnosis and Treatment of Cancer- Related Thrombosis. *Semin Thromb Hemost.*, 18:373-9, 1992.
62. Schafer, A.: The Hypercoagulable States: *Ann. Intern. Med.*, 102: 814-928, 1985.
63. Sculier, JP., Intensive Care. Cheson, BD., Klastersky, J., Schimpff, S., Senn, HS., *Handbook of Supportive Care in Cancer*, Marcel Dekker Inc. New York. USA. 1995. 511-39.

64. Senger, DR., Galli, SJ., Dvorak, AM.: Tumor Cells Secrete a Vascular Permeability Factor That Promotes Accumulation of Ascites Fluid: Science., 219: 983-5, 1983.
65. Sun, NC., McAfee, WM., Hum, GJ., Weiner, JM.: Hemostatic Abnormalities in Malignancy, a Prospective Study of 108 Patients, Am. J. Clin. Pathol., 71:10-16, 1979.
66. Tait, RC., Walker, ID., Davidson, JF., Islam, SI., Mitchell, R.: Antithrombin III Activity in Healthy Blood Donors: Age and Sex Related Changes and the Prevalence of Asymptomatic Deficiency. Br. J. Haematol., 75:141-2, 1990.
67. Topuz, E., Demir, C.: Sindirim Sistemi Kanserlerinde Epidemiyoloji. (Ed.): Topuz, E., Aykan, F., Demir, C.: Sindirim Sistemi Kanserleri. Biyoloji, Patoloji, Tanı ve Tedavi. İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü Yayınları. A4 Ofset Matbaacılık San.ve Tic. Ltd. Şti. İstanbul. Türkiye. 1998, 3.
68. Tuddenham, EG.: Thrombophilia: The New Factor is Old Factor V. Lancet, 353:1515, 1994.
69. Voog, E.: Prevention and Treatment of Deep Vein Thrombosis in Cancer Patient. Bulletin Du Cancer, 85:618-21, 1998.
70. Walsh-McMonagle, D., Green, D.: Low Molecular Weight Heparin in the Management of Trousseau's Syndrome., Cancer, 80: 649-55, 1997.
71. Wells, PS., Anderson, DR.: Modern Approach to Diagnosis in Patients With Suspected Deep Vein Thrombosis. Haemostasis, 29:10-20, 1999.
72. Yamamura, T.: Hematological Disorders in Patients With Gastric Cancer. Nippon Geka Gakkai Zasshi, 85: 675-85, 1984.